



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:** DI-2022-6473-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 12 de Agosto de 2022

**Referencia:** 1-0047-2000-000684-21-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000684-21-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LIXATROM y nombre/s genérico/s RIVAROXABAN , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 15/10/2021 11:08:36, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF - 15/10/2021 11:08:36, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF - 15/10/2021 11:08:36, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF - 15/10/2021 11:08:36, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF - 15/10/2021 11:08:36, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 24/06/2022 10:27:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 15/10/2021 11:08:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 15/10/2021 11:08:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 15/10/2021 11:08:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF - 15/10/2021 11:08:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 15/10/2021 11:08:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 15/10/2021 11:08:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF - 15/10/2021 11:08:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF - 15/10/2021 11:08:36 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 26/07/2022 14:51:24 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION03.PDF / 0

- 26/07/2022 14:51:24 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION04.PDF / 0 - 26/07/2022 14:51:24 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000684-21-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.08.12 11:34:20 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.08.12 11:34:41 -03:00

**Proyecto de Rótulo Secundario**

**LIXATROM**  
**RIVAROXABÁN 20 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**  
**Vía oral**

Industria Argentina

Venta Bajo receta

**Composición:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Rivaroxabán 20 mg

**Excipientes:** c.s

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Contenido:** 30 comprimidos recubiertos de Lixatrom / Rivaroxabán 20 mg.

***Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15°C y 30°C.***

***Mantener fuera del alcance de los niños***

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

**LABORATORIOS BERNABÓ S.A.**

**Terrada 2346**

**C1416ARZ - CABA**

**Tel.: (011) 4501-3278/79**

**Director Técnico:** Vicente López González, Farmacéutico.

[www.laboratoriosbernabo.com](http://www.laboratoriosbernabo.com)



**Elaborado y/o acondicionado en**

(RN85) RN8, Colectora Pilar Sur N°3863, Esq. Brasil Tortuguitas, Partido de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires.

NOTA: Este texto repite en los envases con 10, 20, 40, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos



LANDSMAN Gaston Lionel

*firma Digital*



CARPANI Luis Matias

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

*firma Digital*

**Proyecto de Rótulo Secundario**

**LIXATROM**  
**RIVAROXABÁN 15 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**  
**Vía oral**

Industria Argentina

Venta Bajo receta

**Composición:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Rivaroxabán 15 mg

**Excipientes:** c.s

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Contenido:** 30 comprimidos recubiertos de Lixatrom / Rivaroxabán 15 mg.

***Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15°C y 30°C.***

***Mantener fuera del alcance de los niños***

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

**LABORATORIOS BERNABÓ S.A.**

**Terrada 2346**

**C1416ARZ - CABA**

**Tel.: (011) 4501-3278/79**

**Director Técnico:** Vicente López González, Farmacéutico.

[www.laboratoriosbernabo.com](http://www.laboratoriosbernabo.com)



**Elaborado y/o acondicionado en**

(RN85) RN8, Colectora Pilar Sur N°3863, Esq. Brasil Tortuguitas, Partido de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires.

NOTA: Este texto repite en los envases con 10, 20, 40, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos



LANDSMAN Gaston Lionel

firma  
Digital



CARPANI Luis Matias

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

firma  
Digital

**Proyecto de Rótulo Secundario**

**LIXATROM**  
**RIVAROXABÁN 10 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**  
**Vía oral**

Industria Argentina

Venta Bajo receta

**Composición:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Rivaroxabán 10 mg

**Excipientes:** c.s

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Contenido:** 10 comprimidos recubiertos de Lixatrom / Rivaroxabán 10 mg.

***Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15°C y 30°C.***

***Mantener fuera del alcance de los niños***

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

**LABORATORIOS BERNABÓ S.A.**

**Terrada 2346**

**C1416ARZ - CABA**

**Tel.: (011) 4501-3278/79**

**Director Técnico:** Vicente López González, Farmacéutico.

[www.laboratoriosbernabo.com](http://www.laboratoriosbernabo.com)



**Elaborado y/o acondicionado en**

(RN85) RN8, Colectora Pilar Sur N°3863, Esq. Brasil Tortuguitas, Partido de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires.

NOTA: Este texto repite en los envases con 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos



LANDSMAN Gaston Lionel

firma  
Digital



CARPANI Luis Matias

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

firma  
Digital

**LIXATROM**  
**RIVAROXABÁN 2,5 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**  
**Vía oral**

Industria Argentina

Venta Bajo receta

**Composición:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Rivaroxabán 2,5 mg

**Excipientes:** c.s

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Contenido:** 60 comprimidos recubiertos de Lixatrom / Rivaroxabán 2,5 mg.

**Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15°C y 30°C.**

**Mantener fuera del alcance de los niños**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

**LABORATORIOS BERNABÓ S.A.**

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: (011) 4501-3278/79

**Director Técnico:** Vicente López González, Farmacéutico.

[www.laboratoriosbernabo.com](http://www.laboratoriosbernabo.com)



Elaborado y acondicionado en

Casella F. 361, E.18.72AUC Sarandí. Provincia de Buen

NOTA: El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Proyecto de rótulo primario

**LIXATROM**  
**RIVAROXABÁN 20 mg**

Vencimiento:

Lote:

**LABORATORIOS BERNABÓ S.A.**



LANDSMAN Gaston Lionel

*firma Digital*



CARPANI Luis Matias

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

*firma Digital*

Proyecto de rótulo primario

**LIXATROM**  
**RIVAROXABÁN 15 mg**

Vencimiento:

Lote:

**LABORATORIOS BERNABÓ S.A.**



LANDSMAN Gaston Lionel

firma  
Digital



CARPANI Luis Matias

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

firma  
Digital

Proyecto de rótulo primario

**LIXATROM**  
**RIVAROXABÁN 2,5 mg**

Vencimiento:

Lote:

**LABORATORIOS BERNABÓ S.A.**



LANDSMAN Gaston Lionel

*firma Digital*



CARPANI Luis Matias

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

*firma Digital*

Proyecto de rótulo primario

**LIXATROM**  
**RIVAROXABÁN 10 mg**

Vencimiento:

Lote:

**LABORATORIOS BERNABÓ S.A.**



LANDSMAN Gaston Lionel

firma  
Digital



CARPANI Luis Matias

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

firma  
Digital

## Proyecto de prospecto

### LIXATROM RIVAROXABÁN 2,5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

#### COMPOSICIÓN

##### LIXATROM

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Rivaroxabán 2,5 mg.

Excipientes: núcleo del comprimido recubierto: Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Dióxido de silicio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Triacetina, Simeticona emulsionada.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

**Grupo farmacoterapéutico:** Inhibidores Directos del factor Xa

**Código ATC:** B01AF01

#### INDICACIONES

LIXATROM / RIVAROXABÁN está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina.

Lixatrom / Rivaroxabán, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, con alto riesgo de desarrollar eventos isquémicos.

#### PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

##### Propiedades farmacodinámicas

##### Mecanismo de acción

El Rivaroxabán es un inhibidor del factor directo Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.

La activación del factor X al factor Xa (FXa) mediante la vía intrínseca y extrínseca juega una función central en la cascada de coagulación de sangre. El FXa convierte la protrombina directamente a trombina a través del complejo de la protombinasa y en última instancia, esta

reacción deriva en la formación de coágulos de fibrina y la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula del FXa es capaz de generar más de 1000 moléculas de trombina debido a la naturaleza amplificadora de la cascada de coagulación. Además, la tasa de reacción del FXa unido a la protrombinasa, aumenta 300.000 veces en comparación la del FXa libre, y causa una explosión generadora de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden eliminar la explosión amplificada generadora de trombina. Como consecuencia, varias pruebas de coagulación, específicas y globales se ven afectadas por el Rivaroxabán. En seres humanos, se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.

### **Efectos farmacodinámicos**

En seres humanos, se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El Rivaroxabán afecta el tiempo de protrombina (TP) de una manera dependiente de la dosis, con una correlación cercana a las concentraciones plasmáticas (valor r equivale a 0.98), si se usa Neoplastin® Plus para el ensayo. Otros reactivos arrojarían distintos resultados. La lectura del TP se debe realizar en segundos ya que el índice internacional normalizado, RIN (International Normalized Ratio) está calibrado y validado únicamente para cumarinas y no se puede usar para ningún otro anticoagulante. En pacientes sometidos a cirugías ortopédicas mayores, los percentilos 5/95 para el TP (Neoplastin® Plus), de 2 a 4 horas después de la administración del comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo), variaron de 13 a 25 segundos.

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica de Rivaroxabán en sujetos adultos sanos (n = 22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (Factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (Factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores redujo la media de los valores del TP de Neoplastin® Plus en, aproximadamente, 1.0 segundo dentro de los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3.5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En cambio, el PCC de 3 factores tuvo un efecto global más rápido y mayor en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena respecto del PCC de 4 factores.

El tiempo parcial de tromboplastina activado (activated partial thromboplastin time, aPTT) y el HepTest también se prolongaron de manera dependiente de la dosis; sin embargo, no se los recomienda para evaluar el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán. La actividad contra el factor Xa también se ve afectada por el Rivaroxabán; sin embargo, no se dispone de un estándar para la calibración.

No es necesario controlar los parámetros de coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con Lixatrom / Rivaroxabán.

### **Eficacia y seguridad clínica en Síndrome Coronario Agudo**

El programa clínico de Rivaroxabán fue diseñado para demostrar la eficacia de Rivaroxabán en la prevención de la muerte cardiovascular (CV), el infarto de miocardio (IM) o el accidente cerebrovascular en sujetos con una reciente SCA (infarto de miocardio con elevación del

segmento ST [STEMI], infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [NSTEMI] o angina inestable). Se incluyeron unos pocos pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular o TIA anteriormente. Los datos limitados de pacientes con un accidente cerebrovascular o TIA previo no respaldan que 2,5 mg de Rivaroxabán dos veces al día en combinación con AAS o AAS más clopidogrel / ticlopidina, tienen una eficacia adecuada en estos pacientes. En el ensayo pivotal a doble ciego ATLAS ACS 2 TIMI 51, se asignó aleatoriamente a 15.526 pacientes en una proporción de 1:1:1, a uno de 3 grupos de tratamiento: Rivaroxabán a 2,5 mg orales dos veces al día, todos los días; 5 mg orales dos veces al día, todos los días; o placebo dos veces al día. La mediana del tiempo en el tratamiento fue de 13 meses y la duración general del tratamiento fue de hasta casi 3 años.

El 93.2% de los pacientes recibió AAS concomitantemente más tratamiento con una tienopiridina y el 6.8% recibió AAS solo.

Entre los pacientes que recibían terapia antiplaquetaria dual, el 98.8% recibió clopidogrel, el 0.9% recibió ticlopidina y el 0.3% recibió prasugrel.

Comparado con placebo, Rivaroxabán redujo significativamente el criterio de valoración primario compuesto de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular. Además, el criterio de valoración secundario 1 (todas las causas de muerte, IM o accidente cerebrovascular) también se redujo significativamente (ver Tabla 1). Los sujetos con antecedentes de ICC obtuvieron un beneficio sustancial del tratamiento con Rivaroxabán (ver Tabla 1). Un análisis adicional mostró diferencias en las tasas de incidencia de la trombosis del stent, en comparación con el placebo en los grupos de 2,5 mg dos veces al día (HR: 0.70, IC del 95%: 0.51, 0.97) y de 5 mg dos veces al día (HR: 0.70, IC del 95%: 0.51, 0.98) (ver la Tabla 3). Las tasas de incidencia para el resultado de seguridad principal (eventos de hemorragia mayor no-CABG TIMI) fueron más altas en los pacientes tratados con Rivaroxabán que en los pacientes que recibieron placebo (ver Tabla 2), como también lo fueron las tasas de incidencia de eventos hemorrágicos potencialmente mortales, pero se equilibraron entre Rivaroxabán y placebo para los componentes de los eventos hemorrágicos fatales, hipotensión que requirió tratamiento con fármacos intravenosos inotrópicos e intervención quirúrgica como resultado de hemorragia continua.

Los pacientes recibieron la primera dosis de Rivaroxabán, como mínimo, 24 horas y, como máximo, 7 días (media de 4.7 días) después de la internación hospitalaria y tan pronto como fue posible después de la estabilización del evento índice de SCA, incluidos los procedimientos de revascularización y cuando normalmente se interrumpiría la terapia anticoagulante parenteral.

Tanto el régimen de Rivaroxabán de 2,5 mg dos veces al día, todos los días, como el régimen de 5 mg dos veces al día, todos los días fueron eficaces al reducir aún más la incidencia de los eventos CV sobre un fondo de terapia antiplaquetaria estándar. El régimen de 2,5 mg dos veces al día, todos los días, redujo la mortalidad, y existen evidencias que indican que la dosis más baja presentó menores riesgos de hemorragia, por lo tanto, Rivaroxabán a 2,5 mg dos veces al día, todos los días, debería usarse para la prevención de eventos CV en pacientes después de un SCA, en combinación con AAS solo o con AAS más una tienopiridina.

**Tabla 1: Resultados de eficacia de la fase III ATLAS TIMI 51**

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente <sup>a)</sup>			
	RIVAROXABÁN 2,5 mg vía oral, dos veces al día N=5114 n (%) Hazard Ratio (IC del 95%) Valor de Pb)	RIVAROXABÁN 5 mg vía oral dos veces al día N=5115 n (%) Hazard Ratio (IC del 95%) Valor de Pb)	Combinado N=10229 n (%) Hazard Ratio (IC del 95%) Valor de Pb)	Placebo N=5113 n (%)
Muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular*	313 (6.1%) 0.84 (0.72, 0.97) P=0.020	313 (6.1%) 0.85 (0.73, 0.98) P=0.028	626 (6.1%) 0.84 (0.74, 0.96) P=0.008	376 (7.4%)
Toda causa de muerte, IM o accidente cerebrovascular*	320 (6.3%) 0.83 (0.72, 0.97) P=0.016	321 (6.3%) 0.84 (0.73, 0.98) P=0.025	641 (6.3%) 0.84 (0.74, 0.95) P=0.006	386 (7.5%)
Muerte cardiovascular	94 (1.8%) 0.66 (0.51, 0.86) P=0.002**	132 (2.6%) 0.94 (0.75, 1.20) P=0.633	226 (2.2%) 0.80 (0.65, 0.99) P=0.038**	143 (2.8%)
Muerte	103 (2.0%) 0.68 (0.53, 0.87) P=0.002**	142 (2.8%) 0.95 (0.76, 1.19) P=0.662	245 (2.4%) 0.81 (0.66, 1.00) P=0.044**	153 (3.0%)
IM	205 (4.0%) 0.90 (0.75, 1.09) P=0.270	179 (3.5%) 0.79 (0.65, 0.97) P=0.020**	384 (3.8%) 0.85 (0.72, 1.00) P=0.047**	229 (4.5%)
Accidente cerebrovascular	46 (0.9%) 1.13 (0.74, 1.73) P=0.562	54 (1.1%) 1.34 (0.90, 2.02) P=0.151	100 (1.0%) 1.24 (0.86, 1.78) P=0.246	41 (0.8%)

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente <sup>a)</sup>			
	RIVAROXABÁN 2,5 mg vía oral, dos veces al día N=5114 n (%) Hazard Ratio (IC del 95%) Valor de Pb)	RIVAROXABÁN 5 mg vía oral dos veces al día N=5115 n (%) Hazard Ratio (IC del 95%) Valor de Pb)	Combinado N=10229 n (%) Hazard Ratio (IC del 95%) Valor de Pb)	Placebo N=5113 n (%)
Muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular en un subgrupo de pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca	59/562 (10.5%) 0.58 (0.42, 0.81) P=0.016 **	64/574 (11.1%) 0.61 (0.44, 0.83) P=0.030 **	123/1136 (10.8%) 0.59 (0.45, 0.78) P=0.006 **	96/558 (17.2%)
Trombosis del STENT <sup>c</sup>	61 (1.2%) 0.70 (0.51, 0.97) P=0.033 **	61 (1.2%) 0.70 (0.51, 0.98) P=0.034 **	122 (1.2%) 0.70 (0.53, 0.92) P=0.011 **	87 (1.7%)

a) Población de intención a tratar modificada

b) vs placebo; valor de p en la prueba de orden logarítmico

c) Población total ITT

\* Estadísticamente superior

\*\* Nominalmente significativo

**Tabla 2: Resultados de seguridad de la fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente <sup>a)</sup>			
	RIVAROXABÁN 2,5 mg vía oral, dos veces al día N=5115 n (%) Hazard Ratio (CI del 95%) Valor de Pb)	RIVAROXABÁN 5 mg vía oral, dos veces al día N=5110 n (%) Hazard Ratio (CI del 95%) Valor de Pb)	Combinado N=10225 n (%) Hazard Ratio (CI del 95%) Valor de Pb)	Placebo N=5125 n (%)
Evento de hemorragia mayor no-CABG TIMI*	65 (1.3%) 3.46 (2.08, 5.77) P≤0.001	82 (1.6%) 4.47 (2.71, 7.36) P≤0.001	147 (1.4%) 3.96 (2.46, 6.38) P≤0.001	19 (0.4%)
TIMI que amenaza la vida	41 (0.8%)	57 (1.1%)	98 (1.0%)	19 (0.4%)
Evento hemorrágico fatal	6 (0.1%)	15 (0.3%)	21 (0.2%)	9 (0.2%)
Hemorragia intracraneal sintomática	14 (0.3%)	18 (0.4%)	32 (0.3%)	5 (0.1%)
Hipotensión que requiere tratamiento con fármacos intravenosos inotrópicos	3 (0.1%)	8 (0.2%)	11 (0.1%)	3 (0.1%)
Hemorragia que requiere intervención quirúrgica	7 (0.1%)	6 (0.1%)	13 (0.1%)	9 (0.2%)
Transfusión de 4 o más unidades de sangre durante un período de 48 horas	19 (0.4%)	29 (0.6%)	48 (0.5%)	6 (0.1%)

a) grupo de análisis de seguridad emergentes del tratamiento

b) vs. Placebo; valor de p en la prueba de orden logarítmico

\* Estadísticamente significativo

### **Eficacia y seguridad clínica en EAC/EAP**

El estudio de fase III COMPASS (27.395 pacientes, 78% hombres, 22% mujeres) demostró la eficacia y la seguridad de Rivaroxabán en la prevención de la variable combinada de muerte CV, IM e ictus en pacientes con EAC o EAP sintomática con un riesgo alto de eventos isquémicos. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante una mediana de 23 meses y un máximo de 3.9 años.

Se asignó aleatoriamente a sujetos sin una necesidad continua de tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones para recibir pantoprazol o placebo. A continuación, todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 para recibir Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día/AAS 100 mg una vez al día, Rivaroxabán 5 mg, dos veces al día o AAS 100 mg una vez al día solo, así como sus correspondientes placebos.

Los pacientes con EAC presentaban EAC multivaso y/o IM previo. Los pacientes menores de 65 años tenían que presentar aterosclerosis con afectación de al menos dos lechos vasculares o al menos dos factores de riesgo cardiovasculares adicionales.

Los pacientes con EAP se habían sometido a intervenciones previas tales como cirugía de derivación o angioplastia transluminal percutánea o amputación de una extremidad o de un pie por arteriopatía o claudicación intermitente con un índice de presión arterial tobillo/brazo < 0.90 y/o estenosis arterial periférica significativa o revascularización carotídea previa o estenosis carotídea asintomática  $\geq 50\%$ .

Los criterios de exclusión incluían la necesidad de tratamiento antiagregante plaquetario doble u otro tratamiento antiagregante plaquetario distinto del AAS o tratamiento anticoagulante oral, así como los pacientes con un riesgo alto de hemorragia, o insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección < 30% o de clase III o IV según la clasificación de la New York Heart Association, o un ictus isquémico no lacunar en el mes anterior o antecedentes de ictus hemorrágico o lacunar. Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día fue superior a AAS 100 mg en la reducción de la variable principal combinada de muerte CV, IM e ictus (ver Tabla 3 y Figura 1).

Se observó un aumento significativo de la variable principal de seguridad (eventos hemorrágicos mayores conforme a los criterios modificados de la ISTH) en los pacientes tratados con Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día en comparación con los pacientes que recibieron AAS 100 mg (ver Tabla 4).

Para la variable principal de eficacia, el beneficio observado de Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día más AAS 100 mg una vez al día en comparación con AAS 100 mg una vez al día correspondió a un HR=0.89 (IC 95%: 0.7 – 1.1) en los pacientes  $\geq 75$  años (incidencia: 6.3% frente a 7.0%) y a un HR = 0.70 (IC 95%: 0.6 – 0.8) en los pacientes menores de 75 años (3.6% frente a 5.0%). Para la hemorragia mayor conforme a los criterios modificados de la ISTH, el aumento del riesgo observado correspondió a un HR=2.12 (IC 95%: 1.5 – 3.0) en los pacientes  $\geq 75$  años y a un HR = 1.53 (IC 95%: 1.2 – 1.9) en los pacientes menores de 75 años (2.6% frente a 1.7%).

**Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio fase III COMPASS**

Población del estudio	Pacientes con EAC o EAP <sup>a)</sup>					
Pauta de tratamiento	RIVAROXABÁN 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día N=9152		AAS 100 mg una vez al día N=9126			
	Pacientes con acontecimientos	KM %	Pacientes con acontecimientos	KM %	HR (IC 95%)	Valor de p <sup>b)</sup>
Ictus, IM o muerte de origen CV	379 (4.1%)	5.2%	496 (5.4%)	7.2%	0.76 (0.66; 0.86)	p=0.00004*
- Ictus	83 (0.9%)	1.2%	142 (1.6%)	2.2%	0.58 (0.44; 0.76)	p=0.00006
- IM	178 (1.9%)	2,5%	205 (2.2%)	2.9%	0.86 (0.70; 1.05)	p=0.14458
- Muerte de origen CV	160 (1.7%)	2.2%	203 (2.2)	2.9%	0.78 (0.64; 0.96)	p=0.02053
Muerte por todas las causas	313 (3.4%)	4.5%	378 (4.1%)	5.6%	0.82 (0.71; 0.96)	
Isquemia aguda de las extremidades	22 (0.2%)	0.3%	40 (0.4%)	0.6%	0.55 (0.32;0.92)	

a) análisis por intención de tratar, análisis principales

b) en comparación con AAS 100 mg; valor de p Log-Rank

\* La reducción de la variable principal de eficacia fue estadísticamente superior.

IC: Intervalo de confianza; KM %: estimaciones de Kaplan-Meier del riesgo de incidencia acumulado calculado a los 900 días; CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio.

**Tabla 4. Resultados de seguridad del estudio de fase III COMPASS**

Población del estudio	Pacientes con EAC/EAP <sup>a)</sup>		
Pauta de tratamiento	RIVAROXABAN 2,5 mg dos veces al día	AAS 100 mg una vez al día	Hazard Ratio (IC 95%)

	<b>en combinación con AAS 100 mg una vez al día, N = 9.152  n (riesgo acum. %)</b>	<b>N = 9.126  n (riesgo acum. %)</b>	<b>Valor de p <sup>b)</sup></b>
Hemorragia mayor conforme a los criterios modificados de la ISTH	288 (3.9%)	170 (2,5%)	1.70 (1.40; 2.05) p<0.00001
- Evento hemorrágico mortal	15 (0.2%)	10 (0.2%)	1.49 (0.67; 3.33) p=0.32164
- Hemorragia sintomática en órgano crítico (no mortal)	63 (0.9%)	49 (0.7%)	1.28 (0.88; 1.86) p=0.19679
- Hemorragia en el sitio quirúrgico que requiere re-intervención (no mortal, no en órgano crítico)	10 (0.1%)	8 (0.1%)	1.24 (0.49; 3.14) p=0.65119
- Hemorragia que precisa hospitalización (no mortal, no en órgano crítico, no requiere re-intervención)	208 (2.9%)	109 (1.6%)	1.91 (1.51; 2.41) p<0.00001
• Con estancia nocturna	172 (2.3%)	90 (1.3%)	1.91 (1.48; 2.46) p<0.00001
• Sin estancia nocturna	36 (0.5%)	21 (0.3%)	1.70 (0.99; 2.92) p=0.04983
Hemorragia gastrointestinal mayor	140 (2.0%)	65 (1.1%)	2.15 (1.60; 2.89) p<0.00001
Hemorragia intracraneal mayor	28 (0.4%)	24 (0.3%)	1.16 (0.67; 2.00) p=0.59858

a) análisis por intención de tratar, análisis principales

b) en comparación con AAS 100 mg; valor de p Log-Rank

IC: Intervalo de confianza; riesgo acum.: riesgo de incidencia acumulado (estimaciones de Kaplan-Meier) a los 30 meses; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis.

### **Pacientes con un reemplazo valvular aórtico (TAVR) recientemente**

En un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado con activo, multicéntrico impulsado por eventos, estudio fase III GALILEO, 1644 pacientes fueron aleatorizados a una estrategia basada en Ribaroxabán o a una estrategia basada en antiplaquetarios, 1-7 días después de un reemplazo valvular aórtico transcatheter. Los pacientes con fibrilación atrial anterior o con una indicación continua de anticoagulantes orales, fueron excluidos.

El objetivo principal era evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento basado en Rivaroxaban (10 mg de Ribaroxabán una vez al día junto con 75-100 mg de ácido acetilsalicílico – ASA - una vez al día por 90 días, seguido de Rivaroxaban 10 mg una vez al día) comparado con el tratamiento estándar (clopidogrel 75 mg una vez al día junto con 75-100 mg de ASA una vez al día por 90 días, seguido de ASA una vez al día). El estudio finalizó antes debido a un desbalance entre la muerte y eventos tromboembólicos.

En el análisis de intención de tratar (ITT) el punto final primario de eficacia, por ejemplo, muerte y eventos tromboembólicos, ocurrieron en 105 pacientes (9.8 de cada 100 pacientes por año) en la rama de Ribaroxabán, y en 78 pacientes (7.21 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR era de 1.35 (95% IC: 1.01; 1.81). En el análisis durante el tratamiento, el resultado primario de eficacia ocurrió en 68 pacientes (8.11 de cada 100 pacientes por año) en la rama de Ribaroxabán comparado con 63 (6.6 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR fue de 1.21 (95% IC: 0.86; 1.71).

En el análisis ITT el punto final primario de seguridad, por ejemplo, compuesto de sangrado potencialmente mortal, incapacitante o importante, ocurrieron en 46 pacientes (4.29 de cada 100 pacientes por año) en la rama de Rivaroxabán comparado con 31 (2.83 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR fue de 1.50 (95% IC: 0.95; 2.37).

### **Pacientes con alto riesgo de síndrome antifosfolipídico triple positivo**

En un estudio multicéntrico de etiqueta abierta, aleatorizado, patrocinado por un investigador con adjudicación de criterio de valoración ciego, Rivaroxabán se comparó con la warfarina en pacientes con un historial de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolipídico y en alto riesgo de eventos tromboembólicos (positivos para las tres pruebas de antifosfolipidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpo anti-beta-2glicoproteína I). El ensayo se suspendió prematuramente después de reclutar a 120 pacientes debido a un exceso de eventos entre pacientes en el brazo de Rivaroxabán. El seguimiento medio fue 569 días. Se aleatorizaron cincuenta y nueve pacientes para recibir 20 mg de Rivaroxabán (15 mg de los pacientes con depuración de creatinina <50 ml/min) y 61 para recibir warfarina (INR 2.0-3.0). Ocurrieron eventos tromboembólicos en 12% de los pacientes aleatorizados para recibir Rivaroxabán (4 embolias isquémicas y 3 infartos de miocardio). No se reportaron eventos en los

pacientes aleatorizados para recibir warfarina. Se presentó un sangrado grave en 4 pacientes (7%) del grupo de Rivaroxabán y 2 pacientes (3%) del grupo de warfarina.

## **Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción y biodisponibilidad**

El Rivaroxabán se absorbe rápidamente y las concentraciones máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) aparecen entre 2-4 horas después de la administración del comprimido.

La absorción oral de Rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100%) para la dosis en comprimidos de 2,5 mg y 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno/alimento. La ingesta de alimentos no afecta el ABC o  $C_{m\acute{a}x}$  de Rivaroxabán a la dosis de 10 mg. Los comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán de 2,5 mg y 10 mg se pueden tomar con y sin alimentos (*ver sección "Posología y método de administración"*).

La variabilidad en la farmacocinética de Rivaroxabán es moderada con variabilidad entre individuos (CV%) que va del 30% al 40%.

La absorción de Rivaroxabán depende del sitio de liberación del medicamento en el tubo digestivo. Se reportó una disminución del 29% y del 56% en el ABC y  $C_{m\acute{a}x}$  en comparación con el comprimido cuando se libera Rivaroxabán granulado en el intestino delgado proximal. La exposición disminuye adicionalmente si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Evítese la administración de Rivaroxabán distal al estómago ya que puede disminuir la absorción y la exposición correspondiente al medicamento.

La biodisponibilidad (ABC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) de 20 mg de Rivaroxabán administrados por vía oral como comprimido triturado y mezclado en puré de manzana o suspendido en agua y administrado por sonda nasogástrica y seguido de una comida líquida, fue comparable a la del comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible y proporcional a la dosis de Rivaroxabán, los resultados de biodisponibilidad de este estudio probablemente sean aplicables a dosis más bajas de Rivaroxabán.

### **Distribución**

En seres humanos, la unión de las proteínas plasmáticas es alta, de aproximadamente 92% a 95%, siendo la albúmina sérica el componente de unión principal. El volumen de distribución es moderado siendo  $V_{ss}$  aproximadamente 50 litros.

### **Metabolismo y eliminación**

De la dosis de Rivaroxabán administrada, aproximadamente 2/3 sufre una degradación metabólica, cuya mitad se elimina entonces renalmente y la otra mitad se elimina a través de la materia fecal. El último 1/3 de la dosis administrada se elimina mediante la excreción renal directa como sustancia activa inalterada en la orina, fundamentalmente a través de la secreción renal activa.

El Rivaroxabán se metaboliza vía CYP 3A4, CYP 2J2 y mecanismos independientes de CYP. La degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amidas son las

principales vías de biotransformación. En base a investigaciones in vitro, Rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (P-glucoproteína) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

El Rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante en el plasma humano, sin metabolitos circulantes principales ni activos presentes. Con una depuración sistémica de alrededor de 10 l/h, el Rivaroxabán se puede clasificar como un fármaco de depuración baja. La eliminación del Rivaroxabán del plasma ocurrió con vidas medias terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes, y con vidas medias terminales de 11 a 13 horas en los ancianos.

### **Pacientes geriátricos**

Los pacientes ancianos exhibieron mayores concentraciones plasmáticas que los pacientes jóvenes, con valores medios del ABC alrededor de 1.5 veces más altos, principalmente debido a la depuración total y renal reducida (aparente) (*ver sección "Posología y método de administración"*).

### **Género**

No hubo diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre pacientes hombres y mujeres (*ver sección "Posología y método de administración"*)

### **Peso corporal**

Pesos corporales extremos (<50 kg vs. >120 kg) influenciaron poco las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (menos del 25%) (*ver sección "Posología y método de administración"*).

### **Niños y adolescentes**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años (*ver sección "Posología y método de administración"*).

### **Diferencias étnicas**

No se observaron diferencias étnicas entre pacientes de origen caucásico, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos en cuanto a la farmacocinética y farmacodinámica (*ver sección "Posología y método de administración"*).

### **Disfunción hepática**

El efecto de la disfunción hepática sobre la farmacocinética de Rivaroxabán se ha estudiado en sujetos categorizados de acuerdo con la clasificación de Child Pugh, un procedimiento estándar en el desarrollo clínico. El propósito original de la clasificación de Child Pugh es evaluar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica, principalmente cirrosis. En los pacientes en los que el objetivo es la anticoagulación, el aspecto crucial de la disfunción hepática es la síntesis reducida de los factores de coagulación normales. Debido a que solamente una de las cinco mediciones clínicas/bioquímicas que componen el sistema de clasificación de Child Pugh captura este aspecto, el riesgo de hemorragia en pacientes puede no tener correlación clara con este esquema de clasificación. Por lo tanto, la decisión de tratar a los pacientes con un anticoagulante debería tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh. Lixatrom / Rivaroxabán

está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con la coagulopatía que conlleva un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

Los pacientes cirróticos con disfunción hepática leve (clasificada como Child Pugh A) exhibieron solamente cambios menores en la farmacocinética de Rivaroxabán (un aumento 1.2 veces en el ABC de Rivaroxabán, en promedio), casi comparable con el correspondiente grupo sano de control. No se observaron diferencias relevantes en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.

En los pacientes cirróticos con disfunción hepática moderada (clasificada como Child Pugh B), la media del ABC de Rivaroxabán aumentó significativamente en 2.3 veces, en comparación con voluntarios sanos, debido al deterioro significativo de la depuración del fármaco, que indica enfermedad hepática importante. El ABC libre aumentó en 2.6 veces. No existen datos de pacientes con disfunción hepática grave. La inhibición de la actividad del factor Xa aumentó por un factor de 2.6 comparada con voluntarios sanos; la prolongación de TP aumentó similarmente por un factor de 2.1. La prueba de coagulación global TP evalúa la vía extrínseca que consiste en los factores de coagulación VII, X, V, II y I que se sintetizan en el hígado. Los pacientes con disfunción hepática moderada fueron más sensibles al Rivaroxabán, lo que resultó en una relación FC/FD más abrupta entre la concentración y el TP.

No existen datos disponibles sobre pacientes clasificados como Child Pugh C (*ver sección "Posología y método de administración", "Contraindicaciones"*).

#### **Disfunción renal**

Hubo un aumento en la exposición a Rivaroxabán inversamente correlacionado con la disminución en la función renal, según se evaluó mediante las mediciones de depuración de creatinina. En individuos con disfunción renal leve (ClCr:  $\leq$  80-50 ml/min), moderada (ClCr: <50-30 ml/min) o grave (ClCr: <30-15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (ABC) fueron 1.4, 1.5 y 1.6 veces mayores respectivamente, comparado con voluntarios sanos (*ver sección "Posología y forma de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Los aumentos correspondientes en cuanto a los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (*ver sección "Posología y forma de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

En individuos con disfunción renal leve, moderada o grave, la inhibición general de la actividad del factor Xa aumentó por un factor de 1.5, 1.9 y 2.0 respectivamente, comparada con la de voluntarios sanos; la prolongación del TP aumentó similarmente por un factor de 1.3, 2.2 y 2.4 respectivamente. No hay datos de pacientes con ClCr <15 ml/min.

Debido a la enfermedad subyacente, los pacientes con disfunción renal grave corren un mayor riesgo tanto de hemorragia como de trombosis.

#### **Administración concomitante de inductores potentes del CYP 3A4**

En un estudio de fase I, la administración concomitante de Rivaroxabán con el inductor potente del CYP 3A4 y la gp-P rifampicina dio lugar a una disminución aproximada de un 50% en el ABC media de Rivaroxabán, con disminución paralela en sus efectos farmacodinámicos.

En un estudio de fase IIa, se estudió la FC/FD de un régimen de dosis adaptado de Rivaroxabán (30 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg dos veces al día) en 19 pacientes tratados por TVP o EP y quienes fueron medicados de forma concomitante con un inductor potente del CYP 3A4 y la gp-P (rifampicina o fenitoína). El régimen de dosis adaptado en estos pacientes condujo a una exposición y farmacodinámica similares, en comparación con pacientes tratados por TVP (15 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg una vez al día) sin la administración concomitante de un inductor potente del CYP 3A4.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

La evaluación de seguridad no clínica de los datos de estudios convencionales y apropiados sobre seguridad farmacológica, estudios de toxicidad de dosis única y repetida, sobre genotoxicidad, fototoxicidad y carcinogenicidad y toxicidad en la reproducción, no revela riesgos especiales para los seres humanos.

No se observó toxicidad específica en relación con algún órgano hasta las dosis más altas investigadas.

### **Farmacología de seguridad**

La función cardiovascular, respiratoria y del sistema nervioso central no se vieron afectadas. No se observó un potencial pro-arritmogénico.

No se observaron efectos clínicamente relevantes en relación con la motilidad gastrointestinal, la función hepática, la función renal y los niveles de glucosa en sangre.

### **Toxicidad aguda y dosis repetidas**

El Rivaroxabán demostró toxicidad aguda baja en ratas y ratones.

El Rivaroxabán se investigó en estudios de dosis repetidas de hasta 6 meses en ratas y de hasta 12 meses en perros. En base al modo de acción farmacológico, no se pudo establecer un NOEL debido a los efectos en el tiempo de coagulación. Todo hallazgo adverso, excepto por una ligera reducción en el aumento de peso en ratas y en perros, se pudo relacionar con un efecto farmacológico exagerado del compuesto. En perros a niveles de exposición muy altos, se observaron hemorragias espontáneas graves. Los NOAEL posteriores a la exposición crónica son de 12,5 mg/kg en ratas y 5 mg/kg en perros.

### **Carcinogenicidad**

El Rivaroxabán se investigó hasta 60 mg/kg/día, alcanzando niveles de exposición similares a los de seres humanos (ratones) o hasta 3.6 veces más (ratas) que en seres humanos.

El Rivaroxabán no demostró potencial carcinogénico en ratas y ratones.

### **Toxicología reproductiva**

El Rivaroxabán se investigó en estudios de toxicidad en el desarrollo a niveles de exposición de hasta 14 veces (ratas) y hasta 33 veces (conejos) por encima de la exposición terapéutica en seres humanos. El perfil toxicológico se caracteriza principalmente por la toxicidad materna debido a efectos farmacodinámicos exagerados. Hasta la dosis más alta investigada, no se identificó ningún potencial teratogénico primario (*ver sección "Embarazo y lactancia"*).

La radioactividad relacionada con Rivaroxabán [<sup>14</sup>C] penetró la barrera placentaria en las ratas. En ninguno de los órganos y tejidos fetales, la exposición en términos de concentraciones máximas o ABC, excedió la exposición en la sangre materna. La exposición promedio en los fetos, en base a un ABC (0-24), alcanzó cerca del 20% de la exposición en la sangre materna. Las glándulas mamarias tuvieron un ABC aproximado equivalente en sangre, lo que indica la secreción de radioactividad en la leche (*ver sección "Embarazo y lactancia"*), El Rivaroxabán no mostró un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina hasta 200 mg/kg (*ver sección "Embarazo y lactancia"*).

### **Lactancia**

El Rivaroxabán [<sup>14</sup>C] se administró oralmente a ratas Wistar lactantes (día 8 a 10 posparto), en forma de una dosis oral única de 3 mg/kg de peso corporal.

La radioactividad relacionada con Rivaroxabán [<sup>14</sup>C] se excretó en la leche de las ratas lactantes sólo en poca medida, en relación con la dosis administrada: La cantidad calculada de radioactividad excretada con la leche fue del 2.12% de la dosis materna dentro de las 32 horas posteriores a la administración (*ver sección "Embarazo y lactancia"*).

### **Genotoxicidad**

No se observó genotoxicidad en una prueba de detección de mutación genética en bacteria (prueba de Ames), ni en una prueba *in vitro* de aberraciones cromosómicas ni en una prueba *in vivo* del micronúcleo.

## **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

### **Forma de administración**

Vía oral.

### **Dosis habitual recomendada**

La dosis recomendada es un comprimido de 2,5 mg de Lixatrom / Rivaroxabán dos veces al día.

- SCA

Los pacientes que toman Lixatrom / Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día también deberían tomar una dosis diaria de 75-100 mg de AAS o una dosis diaria de 75-100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

El tratamiento deberá ser evaluado de forma regular en cada paciente, valorando el riesgo de acontecimientos isquémicos frente al riesgo de hemorragia. La duración del tratamiento más allá de los 12 meses debe evaluarse individualmente en cada caso, ya que la experiencia hasta los 24 meses es limitada.

El tratamiento con Lixatrom / Rivaroxabán 2,5 mg se debe iniciar tan pronto como sea posible después de la estabilización del evento índice de SCA (lo que incluye procedimientos de revascularización). Se debe comenzar la terapia con Lixatrom / Rivaroxabán no antes de 24 horas después de la hospitalización. Se debe iniciar Lixatrom / Rivaroxabán 2,5 mg al momento en que normalmente se interrumpiría la terapia de anticoagulantes parenterales.

- *EAC/EAP*

Los pacientes que toman Lixatrom / Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día deben tomar también una dosis diaria de 75-100 mg de AAS.

La duración del tratamiento se debe determinar para cada paciente en base a evaluaciones periódicas y debe tener en cuenta el riesgo de eventos trombóticos frente al riesgo de hemorragia.

En pacientes que sufran un evento trombótico agudo o que se sometan a una intervención vascular y necesiten tratamiento antiagregante plaquetario doble, se deberá evaluar la continuación de Lixatrom / Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día según el tipo de evento o intervención y el tratamiento antiagregante plaquetario. La seguridad y la eficacia de Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS más clopidogrel / ticlopidina solo se ha estudiado en pacientes con SCA reciente. No se ha estudiado el tratamiento antiagregante plaquetario doble en combinación con Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en pacientes con EAC/EAP.

#### **Forma de administración**

Los comprimidos de 2,5 mg de Lixatrom / Rivaroxabán se pueden tomar con o sin alimentos.

En pacientes que no puedan tragar comprimidos enteros, es posible triturar los comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración oral.

El comprimido triturado de Lixatrom / Rivaroxabán se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda en el estómago se debe confirmar antes de administrar Lixatrom / Rivaroxabán. Se debe administrar el comprimido triturado en un pequeño volumen de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago (*ver sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

#### **Dosis olvidada**

Si olvida una dosis, el paciente debería continuar con la dosis habitual de 2,5 mg de Lixatrom / Rivaroxabán según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

### **INFORMACION ADICIONAL SOBRE POBLACIONES ESPECIALES**

#### **Pacientes con disfunción hepática**

Lixatrom / Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante (*ver sección "Contraindicaciones"*).

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (*ver sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los

pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (ver sección “Contraindicaciones”, “Propiedades farmacocinéticas”).

#### **Pacientes con disfunción renal**

No se requiere ningún ajuste de la dosis si Lixatrom / Rivaroxabán se administra a pacientes con insuficiencia renal leve (Depuración de creatinina (CICr):  $\leq$  80-50 ml/min) o moderada (CICr:  $<$  50-30 ml/min) (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (CICr:  $<$  30-15 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, Lixatrom / Rivaroxabán debe emplearse con precaución en estos pacientes (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”, “Propiedades farmacocinéticas”).

No se recomienda el uso de Lixatrom / Rivaroxabán en pacientes con CICr:  $<$  15 mL/min (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”, “Propiedades farmacocinéticas”).

#### **Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Lixatrom / Rivaroxabán**

Cuando los pacientes cambien de AVK a Lixatrom / Rivaroxabán, los valores del RIN podrían estar falsamente elevados después de tomar Lixatrom / Rivaroxabán. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de Lixatrom / Rivaroxabán y, por tanto, no debe emplearse (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

#### **Cambio de Lixatrom / Rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)**

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Lixatrom / Rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Lixatrom / Rivaroxabán puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian de Lixatrom / Rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN sea  $\geq$  2.0. Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Mientras que los pacientes están con Lixatrom / Rivaroxabán y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 horas después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Lixatrom / Rivaroxabán. Después de discontinuar Lixatrom / Rivaroxabán, la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

#### **Cambio de anticoagulantes parenterales a Lixatrom / Rivaroxabán**

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar Lixatrom / Rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. ej. HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (p. ej. heparina no fraccionada por vía intravenosa).

#### **Cambio de Lixatrom / Rivaroxabán a anticoagulantes parenterales**

Suspender Lixatrom / Rivaroxabán y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de Lixatrom / Rivaroxabán.

### **Niños y adolescentes**

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Pacientes geriátricos**

No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

### **Género**

No se requiere ajustar la dosis en función del género (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

### **Peso corporal**

No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

### **Diferencias étnicas**

No se requiere ajustar la dosis en función de las diferencias étnicas (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

## **CONTRAINDICACIONES**

Lixatrom / Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a Rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido (*ver sección "Composición"*).

Lixatrom / Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal).

Lixatrom / Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante (*ver la sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

Lixatrom / Rivaroxabán está contraindicado en el tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante, por ejemplo, heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc), derivados de la heparina (fondaparinux, etc), anticoagulantes orales (warfarina, apixabán, dabigatran, etc) excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento a o desde Rivaroxabán o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lixatrom / Rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el Rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de Lixatrom / Rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo (*ver sección "Embarazo y lactancia", "Datos preclínicos sobre seguridad"*).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lixatrom / Rivaroxabán en madres lactantes. Los datos en animales indican que el Rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, Lixatrom / Rivaroxabán sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (*ver sección "Embarazo y lactancia", "Datos preclínicos sobre seguridad"*).

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

La discontinuación temprana de cualquier anticoagulante oral, incluyendo Lixatrom / Rivaroxabán, en ausencia de una alternativa anticoagulante adecuada, incrementa el riesgo de eventos tromboticos. Se observó una mayor tasa de accidentes cerebrovasculares durante la transición de Lixatrom / Rivaroxabán a warfarina en estudios clínicos con pacientes con fibrilación auricular. Si se discontinúa Lixatrom / Rivaroxabán por un motivo distinto al sangrado patológico o finalización del tratamiento, considere la posibilidad de cubrir con otro anticoagulante.

### Medicación concomitante

En pacientes con SCA, se ha estudiado la eficacia y seguridad de Rivaroxabán 2,5 mg en combinación con los antiagregantes ácido acetilsalicílico (AAS) solo y AAS más clopidrogel/ticlopidina. No se ha estudiado el tratamiento en combinación con otros medicamentos antiagregantes, como por ejemplo, prasugrel o ticagrelor, por lo que no se recomienda este tipo de combinaciones. En pacientes con alto riesgo de desarrollar eventos isquémicos con EAC / EAP, se ha estudiado la eficacia y seguridad de Rivaroxabán 2,5 mg únicamente en combinación con AAS. Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación. LIXATROM / Rivaroxabán no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej. Ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej. Ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*). Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a Rivaroxabán y puede coadministrarse (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

### Insuficiencia renal

Lixatrom / Rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr: < 50-30 ml/min) que reciben co-medicación que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de Rivaroxabán (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

En pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr: < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, aumenta el riesgo tanto de hemorragia como de trombosis en estos pacientes.

Debido a los datos clínicos limitados, Lixatrom / Rivaroxabán debería usarse con precaución en pacientes con ClCr < 30-15 ml/min (*ver sección "Propiedades farmacocinéticas"*).

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CICr < 15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de LIXATROM / Rivaroxabán en estos pacientes (*ver sección "Posología y forma de administración", "Propiedades farmacocinéticas"*).

Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

### **Pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT)**

#### *Pacientes con SCA*

Lixatrom / Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día se debe evitar en el tratamiento de pacientes con SCA que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Se ha estudiado a pocos pacientes con SCA y antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.

#### *Pacientes con EAC/EAP*

No se ha estudiado en pacientes con EAC/EAP que han sufrido un accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar previo, o un ataque isquémico no lacunar en el mes anterior.

### **Riesgo de hemorragia**

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Lixatrom / Rivaroxabán deben ser observados cuidadosamente para detectar cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Lixatrom debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p.ej., epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes tratados con rivaroxabán a largo plazo además del tratamiento antiagregante único o doble. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina / hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el uso de Lixatrom / Rivaroxabán en combinación con la terapia doble antiagregante en pacientes con riesgo aumentado de sangrado conocido debe ser valorado frente al beneficio en cuanto a la prevención de acontecimientos aterotrombóticos. Además en

estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento.

Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxabán no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Lixatrom / Rivaroxabán, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, por ejemplo:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave y no controlada
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- ulceraciones gastrointestinales recientes
- retinopatía vascular
- hemorragia intracraneal o intracerebral reciente
- anomalías vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN) (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*). Los pacientes en tratamiento con Lixatrom / Rivaroxabán y AAS o con Lixatrom / Rivaroxabán y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINE si el beneficio compensa el riesgo de hemorragia.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal (*ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Se investigó la eficacia y la seguridad de Rivaroxabán en combinación con los agentes antiplaquetarios aspirina y clopidogrel/ticlopidina. No se estudió el tratamiento en combinación

con otros agentes antiplaquetarios, p. ej., prasugrel o ticagrelor y, por lo tanto, no se recomienda su combinación.

### **Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)**

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para trombopprofilaxis.

No hay experiencia clínica con el uso de Lixatrom / Rivaroxabán 2,5 mg administrado con el AAS solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia relacionado con el uso concomitante de Rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, considere el perfil farmacocinético de Rivaroxabán. La colocación o retiro de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto coagulante de Rivaroxabán se considera bajo. No obstante, se desconoce el momento exacto en que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

Se debe evaluar el uso concomitante de inhibidores de la agregación plaquetaria e interrumpir dichos medicamentos según corresponda.

### **Cirugía e intervenciones**

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Lixatrom / Rivaroxabán 2,5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico. Si un paciente será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante. Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de hemorragia contra la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar el tratamiento con Lixatrom / Rivaroxabán tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Durante el tratamiento con anticoagulantes, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.

#### **Pacientes con alto riesgo de síndrome antifosfolípido triple positivo**

Lixatrom / Rivaroxabán no está recomendado en pacientes con historial de trombosis que han sido diagnosticados con síndrome antifosfolípido y son triple positivo persistentemente (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I) ya que el tratamiento con Rivaroxabán está asociado con un aumento en la tasa de eventos tromboembólicos recurrentes en comparación con los antagonistas de la vitamina K (VKA, Vitamin K Antagonists).

#### **Pacientes con prótesis valvulares**

Lixatrom / Rivaroxabán no está recomendado para trombopprofilaxis en pacientes que han tenido recientemente un reemplazo valvular aórtico transcáteter (TAVR) en base a la información obtenida de estudios clínicos controlados y aleatorizados, que compararon un régimen con Rivaroxabán y un régimen antiplaquetario.

La seguridad y eficacia de Rivaroxabán no ha sido estudiada en pacientes con otras prótesis valvulares cardíacas u otros procedimientos valvulares; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Lixatrom / Rivaroxabán proporciona una anticoagulación adecuada en esta población.

#### **Reacciones dermatológicas**

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxabán durante la Farmacovigilancia post-comercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento, la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxabán a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

#### **Mujeres en edad fértil**

Lixatrom / Rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.

#### **Prolongación del QTc**

No se observó un efecto de prolongación del QTc con Rivaroxabán (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

#### **Información sobre excipientes**

Debido a que este producto medicinal contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (es decir la deficiencia a la lactasa de Lapp o

la malabsorción de glucosa – galactosa) no deben tomar Lixatrom / Rivaroxabán (*ver sección “Composición”*).

Este medicamento es libre de gluten.

## **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Interacciones farmacocinéticas**

El Rivaroxabán se depura principalmente por medio del metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y por excreción renal del fármaco no modificado, en que intervienen los sistemas transportadores de P-glucoproteína (P-gp) / y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).

#### ***Inhibición del CYP***

El Rivaroxabán no inhibe el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.

#### ***Inducción del CYP***

El Rivaroxabán no induce el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.

#### ***Efectos sobre el Rivaroxabán***

El uso concomitante de Lixatrom / Rivaroxabán con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp puede llevar a una disminución de la depuración hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica.

La administración concomitante de Rivaroxabán con el ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2.6 veces del ABC media del Rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento 1.7 veces de la  $C_{m\acute{a}x}$  media del Rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

La administración concomitante de Rivaroxabán con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,5 veces del ABC medio del Rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces de la  $C_{m\acute{a}x}$  media del Rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos. Por lo tanto, Lixatrom / Rivaroxabán no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH (*ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*).

La claritromicina (500 mg dos veces al día), considerada como inhibidora potente del CYP 3A4 e inhibidora moderada de la P-gp, ocasionó un aumento 1.5 veces del ABC media de Rivaroxabán y un aumento 1.4 veces de la  $C_{m\acute{a}x}$ . Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la  $C_{m\acute{a}x}$ , se considera no relevante clínicamente.

La eritromicina (500 mg cada 8 horas), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1.3 veces del ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  medios del Rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la  $C_{m\acute{a}x}$  y se considera clínicamente no relevante.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg, tres veces al día) produjo un aumento de 1.8 veces en el ABC media de Rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces en la  $C_{m\acute{a}x}$ , en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos

con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2.0 veces en el ABC media de Rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces en la  $C_{máx}$ , en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento 1.4 veces del ABC media de Rivaroxabán y un aumento 1.3 veces de la  $C_{máx}$  media. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la  $C_{máx}$  y se considera clínicamente no relevante (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

La administración concomitante de Rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo una disminución aproximada del 50% del ABC media del Rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de Rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP 3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico) también puede causar una disminución de la concentración plasmática del Rivaroxabán.

Se consideró que la disminución en las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán fue clínicamente no relevante en pacientes tratados con 10 mg de Rivaroxabán una vez al día para la prevención del TEV después de cirugías ortopédicas mayores en las extremidades inferiores. Se deben usar con cautela los inductores potentes del CYP 3A4 en pacientes tratados con 2,5 mg de Rivaroxabán dos veces al día.

#### **Interacciones farmacodinámicas**

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con Rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de Rivaroxabán (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguido de 75 mg, dosis de mantenimiento) no mostró ninguna interacción farmacocinética (con Rivaroxabán 15 mg), pero se observó un aumento relevante de los tiempos de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, ni las concentraciones de P-selectina ni de los receptores GPIIb/IIIa (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

No se ha observado ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de Rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada (*ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

El cambio de los pacientes de warfarina (RIN 2.0 a 3.0) a Rivaroxabán (20 mg) o de Rivaroxabán (20 mg) a warfarina (RIN 2.0 a 3.0) aumentó el tiempo de protrombina/RIN (Neoplastin® Plus) más que aditivamente (pueden observarse valores individuales de RIN de hasta 12), mientras que fueron aditivos los efectos sobre TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena.

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de Rivaroxabán durante el periodo de conversión, pueden utilizarse la actividad anti- factor Xa, el PiCT y HepTest, pues estas pruebas no se afectaron por la warfarina. A partir del día 4 en adelante, después de interrumpir la warfarina, todas las pruebas (incluyendo el TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y el PET) reflejaron sólo el efecto de Rivaroxabán (*ver sección “Posología y forma de administración”*).

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, puede utilizarse la determinación del RIN a la  $C_{\text{mínima}}$  de Rivaroxabán (24 horas después de la toma previa de Rivaroxabán), pues esta prueba es mínimamente afectada por Rivaroxabán en este intervalo temporal.

No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y Rivaroxabán.

Como con otros anticoagulantes, podría existir la posibilidad de que los pacientes tengan un riesgo incrementado de sangrado en caso del uso concomitante con IRSN o ISRS debido a su efecto reportado en las plaquetas. Cuando se usan concomitantemente en el programa clínico de Rivaroxabán, las tasas numéricamente más altas de sangrado clínicamente relevantes graves o no graves fueron observadas en todos los grupos de tratamiento.

#### **Interacciones con parámetros de laboratorio**

Las pruebas de los parámetros de la coagulación (TP, TTPa, HepTest®) se afectan de la manera esperada por el modo de acción de Rivaroxabán.

#### **Embarazo y lactancia**

##### **Mujeres en edad fértil / anticoncepción**

Lixatrom / Rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas efectivas.

##### **Embarazo**

Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que Rivaroxabán atraviesa la placenta, Lixatrom / Rivaroxabán está contraindicado en el embarazo (*ver sección “Contraindicaciones”*).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en mujeres embarazadas.

En ratas y conejos, Rivaroxabán demostró una toxicidad materna marcada con cambios placentarios relacionados con su mecanismo de acción farmacológico (p. ej. complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción. No se ha identificado ningún potencial teratógeno primario.

##### **Lactancia**

Lixatrom / Rivaroxabán sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (*ver sección “Contraindicaciones”*). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lixatrom / Rivaroxabán en madres lactantes. En ratas, el Rivaroxabán se secreta por la leche materna.

### Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Se han informado eventos de síncope y mareos que pueden afectar la capacidad de un individuo para conducir y usar maquinaria (ver sección "Eventos adversos"). Los pacientes que experimentan estas reacciones adversas no deben conducir vehículos ni usar maquinaria.

### Eventos Adversos

#### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Rivaroxabán ha sido evaluada en trece estudios de fase III incluyendo a 53.103 pacientes expuestos a Rivaroxabán, como se enlista en la siguiente tabla:

**El número de pacientes estudiado, dosis diaria total y la duración de tratamiento máxima en los estudios de fase III de Rivaroxabán se establecen a continuación:**

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración del tratamiento máxima
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	6.790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA.	10.225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado con ASA o ASA más	31 meses

<b>Indicación</b>	<b>Número de pacientes*</b>	<b>Dosis diaria total</b>	<b>Duración del tratamiento máxima</b>
		clopidogrel o ticlopidina	
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	5 mg co-administrado con AAS o 10 mg solo	47 meses

\* Pacientes expuestos a al menos una dosis de Rivaroxabán.

**Tasas de eventos de sangrado\* y anemia en pacientes expuestos a Rivaroxabán a través de los estudios completados de Fase III:**

<b>Indicación</b>	<b>Cualquier sangrado</b>	<b>Anemia</b>
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.8% de pacientes	5.9% de pacientes
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	12.6% de pacientes	2.1% de pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	23% de pacientes	1.6% de pacientes
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-año	2,5 por 100 pacientes- año
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes- año	1.4 por 100 pacientes- año
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-año	0.15 por 100 pacientes –año**

\* Para todos los estudios de Rivaroxabán se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

\*\* En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de eventos adversos.

Debido al modo de acción farmacológico, Rivaroxabán puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia post-hemorrágica. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, p. ej., pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia (*ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”*). Los signos, síntomas y gravedad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y/o anemia (*ver sección “Sobredosis/Manejo de hemorragias”*).

Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea y choque inexplicado. En algunos casos, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho, como consecuencia de la anemia.

Se han notificado complicaciones conocidas para Rivaroxabán, secundarias a hemorragia grave, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia.

#### **Lista tabulada de eventos adversos**

Las frecuencias de los EA reportados con Rivaroxabán se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

- muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ),
- frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),
- poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ),
- raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

#### **Todos los eventos adversos relacionados al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios fase III \***

<b>Clase de órgano o sistema (MedDRA)</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raros</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) <sup>A</sup>	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)		

<b>Clase de órgano o sistema (MedDRA)</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raros</b>
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gingival Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Constipación <sup>A</sup> Diarrea Vómitos <sup>A</sup>	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre <sup>A</sup> Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado <sup>A</sup>
Trastornos hepatobiliares		Disfunción hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Hemorragia después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida) Contusión	Secreción por la herida <sup>A</sup>	Seudoaneurisma vascular <sup>C</sup>

<b>Clase de órgano o sistema (MedDRA)</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raros</b>
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre <sup>A</sup> Aumento de la LDH <sup>A</sup> Aumento de la lipasa <sup>A</sup> Aumento de la amilasa <sup>A</sup> Aumento de la GGT <sup>A</sup>	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades <sup>A</sup>	Hemartrosis	Hemorragia muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal Síncope	
Trastornos renales y urinarios	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia <sup>B</sup> ) Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) <sup>A</sup>		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria	

<b>Clase de órgano o sistema (MedDRA)</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raros</b>
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

A observado después de cirugía ortopédica mayor en las extremidades inferiores

B observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años

C observado infrecuentemente en la terapia de prevención en el SCA (después de la intervención percutánea)

\* Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de eventos adversos. Debido a que la incidencia de reacciones adversas no aumentó y a que no se identificó ninguna reacción adversa nueva, no se han incluido los datos del estudio COMPASS para el cálculo de la frecuencia en esta tabla.

De frecuencia desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- síndrome compartimental después de un sangrado (aumento de la presión dentro de los músculos de las piernas o los brazos después de una hemorragia, que causa dolor, hinchazón, alteración de la sensibilidad, entumecimiento o parálisis).
- insuficiencia renal después de una hemorragia severa.

### **Observaciones posteriores a la comercialización**

Los siguientes eventos adversos se han reportado después de la comercialización en asociación temporal con el uso de Rivaroxabán. La frecuencia de estos eventos adversos reportados a partir de la experiencia posterior a la comercialización no se puede estimar.

Alteraciones del sistema inmunológico: angioedema y edema alérgico (en los ensayos combinados de fase III, estos eventos fueron poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )).

Alteraciones hepatobiliares: Colestasis, Hepatitis (incluyendo lesión hepática) (en los ensayos fase III combinado, éstos eventos fueron raros ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ )).

Trastornos linfáticos y sanguíneos: Trombocitopenia (en los ensayos de fase III combinado, estos eventos fueron poco comunes ( $\geq 1/1.000$  to  $< 1/100$ )).

### **Sobredosis**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas ni otros eventos adversos. Debido a la absorción limitada, es de esperar un efecto techo sin

incremento adicional en la exposición plasmática promedio a dosis supratrapéuticas de 50 mg o superiores.

No hay disponible ningún antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán. Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Lixatrom / Rivaroxabán. Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que el Rivaroxabán sea dializable.

### **Manejo de hemorragias**

Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente que recibe Rivaroxabán, la próxima administración debe retrasarse o el tratamiento debe suspenderse, según sea necesario. El Rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas. El manejo debe individualizarse en función de la gravedad y localización de la hemorragia. Puede realizarse tratamiento sintomático adecuado, según sea necesario, como compresión mecánica (por ejemplo, para la epistaxis grave), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de líquidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

Si la hemorragia no puede controlarse por las medidas anteriores, puede considerarse la administración de un agente de reversión procoagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina (PCC), concentrado de complejo de protrombina activada (APCC) o factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en las personas que reciben Rivaroxabán.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del Rivaroxabán.

Hay experiencia limitada con el ácido tranexámico y no hay experiencia con el ácido aminocaproico y la aprotinina en las personas que reciben Rivaroxabán. No hay ni justificación científica para el beneficio ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en personas que reciben Rivaroxabán.

### **INCOMPATIBILIDADES**

No conocidas a la fecha.

### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 170 y 200 comprimidos recubiertos.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**Mantener este y todos los medicamentos lejos del alcance de los niños.**

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

Conservar en lugar seco a una temperatura entre 15 y 30 °C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.

**LABORATORIOS BERNABÓ S.A.**

**Terrada 2346**

**C1416ARZ - CABA**

**Tel.: (011) 4501-3278/79**

**Director Técnico:** Vicente López González, Farmacéutico.

[www.laboratoriosbernabo.com](http://www.laboratoriosbernabo.com)



Elaborado en

Casella Piñero 361, B1872AUC Sarandí, Provincia de Buenos Aires

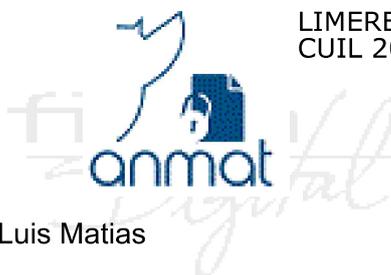
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234



LANDSMAN Gaston Lionel  
CUIL 20228486036



CARPANI Luis Matias



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## Proyecto de prospecto

### LIXATROM RIVAROXABÁN 15 mg – 20 mg Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

#### COMPOSICIÓN

##### LIXATROM / RIVAROXABÁN 15 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Rivaroxabán 15 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Dioxido de silicio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Triacetina, Simeticona emulsionada, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo

##### LIXATROM / RIVAROXABÁN 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Rivaroxabán 20 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Dioxido de silicio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Triacetina, Simeticona emulsionada, Óxido de hierro rojo.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo.

Código ATC: B01AF01

#### INDICACIONES

LIXATROM / Rivaroxaban está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

LIXATROM / Rivaroxaban está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el EP recurrentes.

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.

La activación del factor X para convertirse en factor Xa (FXa) por medio de las vías intrínseca y extrínseca desempeña una función fundamental en la cascada de la coagulación de la sangre. El FXa convierte directamente la protrombina en trombina por medio del complejo protrombinasa y, en última instancia, esta reacción lleva a la formación de coágulos de fibrina y a la activación de plaquetas por la trombina. Una

molécula de FXa puede generar más de 1.000 moléculas de trombina debido a la naturaleza de amplificación de la cascada de la coagulación. Además, la tasa de reacción del FXa unido a la protrombinasa aumenta en 300.000 veces, en comparación con la del FXa libre y causa un estallido explosivo de generación de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden finalizar el estallido amplificado de generación de trombina. En consecuencia, varias pruebas específicas y no específicas de coagulación son afectadas por el Rivaroxabán. En seres humanos se ha observado la inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.

### **Propiedades farmacodinámicas**

En humanos se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) es afectado por el Rivaroxabán de manera dependiente de la dosis, con una correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas (el valor de  $r$  es igual a 0,98) si se emplea Neoplastina para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en unos segundos, porque el RIN (cociente normalizado internacional) sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica del Rivaroxabán en sujetos adultos sanos ( $n=22$ ), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 IU/kg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores redujo los valores medios del TP Neoplastina en aproximadamente 1.0 segundos a los 30 minutos, comparado con reducciones de aproximadamente 3.5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En contraste, el PCC de 3 factores tuvo un efecto general mayor y más rápido para revertir los cambios de la generación de trombina endógena que el PCC de 4 factores (*ver sección "Sobredosis"*).

En los pacientes que reciben Rivaroxabán para el tratamiento de TVP y EP y la prevención de TVP y EP recurrente, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastina) 2 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir en el momento del efecto máximo), variaban entre 17 y 32 segundos para 15 mg dos veces al día o 15 a 30 segundos para 20 mg una vez al día, respectivamente.

En los pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben Rivaroxabán para la prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastina) 1 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir, en el momento de máximo efecto) variaron entre 14 segundos a 40 segundos en los pacientes tratados con 20 mg una vez al día y entre 10 seg a 50 seg en los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest® también están prolongados, de manera dependiente de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico del Rivaroxabán. La actividad anti-factor Xa también es afectada por el Rivaroxabán; sin embargo, no se dispone de un patrón para la calibración.

No es necesario monitorear los parámetros de la coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con Lixatrom / Rivaroxaban.

No obstante, si está clínicamente indicado, pueden medirse las concentraciones de Rivaroxabán mediante pruebas cuantitativas calibradas anti-factor Xa (*ver sección "Propiedades farmacodinámicas"*).

### Prevención del ACV en FA: eficacia clínica y seguridad

El programa clínico de Rivaroxaban fue diseñado para demostrar la eficacia de Rivaroxaban en la prevención de accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.

En el estudio pivote doble ciego del **ROCKET AF**, 14.264 pacientes fueron asignados a rivaroxabán 20 mg por vía oral, una vez al día (15 mg por vía oral una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr < 50 - 30 mL/min)), o warfarina ajustada a un RIN de 2,5 (rango terapéutico 2,0 a 3,0). La mediana de tiempo de tratamiento fue de 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses. El 34,9% de los pacientes estaban en tratamiento de AAS y el 11,4% estaban con antiarrítmicos de clase III, como amiodarona.

En comparación con la warfarina, Rivaroxaban redujo significativamente el objetivo primario combinado de accidente cerebrovascular y embolia sistémica fuera del sistema nervioso central. Adicionalmente, los objetivos secundarios principales (combinación de accidente cerebrovascular y embolia sistémica fuera del sistema nervioso central y muerte vascular y combinación de accidente cerebro vascular, embolia sistémica fuera del SNC, infarto de miocardio y muerte vascular) (ver Tabla 1). Las tasas de incidencia de los objetivos principales de seguridad (eventos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevantes) fueron similares para ambos grupos de tratamiento (ver Tabla 2).

**Tabla 1. Resultados de eficacia de fase III ROCKET AF**

Población en Estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular <sup>a)</sup>		
	Posología	Warfarina	Índice de riesgo (95% CI) valor de p
	<b>RIVAROXABAN</b> 20 mg, vía oral al día (15 mg, vía oral al día en pacientes con CICr < 50 - 30 L/min) N=7.061 Tasa de eventos (100 pacientes-año)	<b>Warfarina</b> ajustado a RIN de 2,5 (rango terapéutico 2,0 a 3,0) N=7.082 Tasa de eventos (100 pacientes-año)	
<b>Accidente cerebrovascular y embolia sistémica fuera del SNC*</b>	189 (1,70)	243 (2,15)	0,79 (0,65-0,95) 0,015
<b>Accidente cerebrovascular, embolia sistémica</b>	346 (3,11)	410 (3,63)	0,86 (0,74-0,99) 0,034

<b>fuera del SNC y muerte vascular *</b>			
<b>Accidente cerebro vascular, embolia sistémica fuera del SNC, muerte vascular, infarto de miocardio*</b>	433 (3,91)	519 (4,62)	0,85 (0,74-0,96) 0,010
<b>Accidente cerebro vascular</b>	184 (1,65)	221 (1,96)	0,85 (0,70 – 1,03) 0,092
<b>Embolia sistémica fuera del SNC **</b>	5 (0,04)	22 (0,19)	0,23 (0,09 – 0,61) 0,003

a) población de seguridad, en tratamiento

\* estadísticamente superior

\*\* nominalmente significativo

**Tabla 2. Resultados de seguridad de fase III ROCKET AF**

<b>Población en Estudio</b>	<b>Pacientes con fibrilación auricular no valvular <sup>a)</sup></b>		
<b>Posología</b>	<b>RIVAROXABAN 20 mg, vía oral al día (15 mg, vía oral al día en pacientes con ClCr &lt; 50 - 30 mL/min) N=7.111 Tasa de eventos (100 Pacientes-año)</b>	<b>Warfarina ajustado a RIN de 2,5 (rango terapéutico 2,0 a 3,0) N=7.125 Tasa de eventos (100 Pacientes-año)</b>	<b>Índice de riesgo (95% CI) valor de p</b>
<b>Eventos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante</b>	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
<b>Eventos hemorrágicos mayores</b>	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
<b>Muerte **</b>	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003

<b>Sangrado de órganos críticos **</b>	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
<b>Hemorragia Intracraneal **</b>	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
<b>Disminución de la Hemoglobina**</b>	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
<b>Transfusión de 2 o más unidades de concentrados de hematíes o sangre total. **</b>	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
<b>Eventos de sangrado no mayor clínicamente relevante</b>	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345

a) población de seguridad, en tratamiento

\*\* nominalmente significativo

Además del estudio fase III ROCKET AF, se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes, de un solo brazo, posautorización, no intervencionista, abierto (XANTUS) con adjudicación central de resultados, incluyendo acontecimientos tromboembólicos y hemorragia mayor. Se reclutaron 6.785 pacientes con fibrilación auricular no valvular para la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica fuera del sistema nervioso central (SNC) en condiciones de práctica clínica. En XANTUS, las puntuaciones medias de CHADS2 y HAS-BLED fueron ambas de 2,0 en comparación con la puntuación media de CHADS2 y HAS-BLED de 3,5 y 2,8, respectivamente, en ROCKET AF. Se produjo hemorragia mayor en 2,1 por 100 pacientes-año. Se notificó hemorragia mortal en 0,2 por 100 pacientes-año y hemorragia intracraneal en 0,4 por 100 pacientes-año. Se registró accidente cerebrovascular o embolia sistémica fuera del SNC en 0,8 por 100 pacientes-año.

Estas observaciones en condiciones de práctica clínica son consistentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

#### Prevención de ACV en FA: Cardioversión

Se realizó un estudio exploratorio, multicéntrico, abierto, aleatorizado, prospectivo con evaluación ciega del criterio de valoración (X-VERT) en 1504 pacientes (pacientes sin tratamiento y con tratamiento previo con anticoagulantes orales) con fibrilación auricular no valvular programada para cardioversión para comparar

Rivaroxabán con una dosis ajustada de AVK (aleatorizado 2:1), para la prevención de eventos cardiovasculares. Se emplearon estrategias de cardioversión guiada por TEE (1-5 días de pre tratamiento) o cardioversión convencional (al menos tres semanas de pre-tratamiento). El criterio primario de valoración de eficacia (accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, embolismo sistémico fuera del SNC, IM y muerte cardiovascular) ocurrieron en 5 (0.5%) de los pacientes en el grupo de Rivaroxabán (n=978) y 5 (1.0%) pacientes en el grupo de AVK (n=492; RR 0.50; 95% CI 0.15-1.73; población ITT modificada). El criterio primario de valoración de seguridad (hemorragia mayor) ocurrió en 6 (0.6%) y 4 (0.8%) pacientes en los grupos de Rivaroxabán (n=988) y AVK (n=499), respectivamente (RR 0.76; 95% CI 0.21-2.67; población de seguridad). Este estudio exploratorio mostró una eficacia y seguridad comparables entre los grupos de tratamiento de Rivaroxabán y AVK para el procedimiento de cardioversión.

#### Prevención de ACV en FA: Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent

Se realizó un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico (PIONEER AF-PCI) en 2124 pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a ICP con colocación de stent por enfermedad aterosclerótica primaria, para comparar la seguridad de dos pautas de tratamiento de Rivaroxabán y una de AVK. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 durante un total de 12 meses de tratamiento. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. El grupo 1 recibió Rivaroxabán 15 mg una vez al día (10 mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) más un inhibidor del P2Y12. El grupo 2 recibió Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día más DTAP (doble tratamiento antiagregante plaquetario, es decir, clopidogrel 75 mg (o inhibidor del P2Y12 alternativo) más ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas) durante 1, 6 o 12 meses, seguido de Rivaroxabán 15 mg (o 10 mg en sujetos con aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) una vez al día más AAS en dosis bajas. El Grupo 3 recibió dosis ajustadas de AVK más DTAP durante 1, 6 o 12 meses, seguido de dosis ajustadas de AVK más AAS en dosis bajas.

La variable primaria de seguridad, los eventos hemorrágicos clínicamente significativos, se produjo en 109 (15,7%), 117 (16,6%) y 167 (24,0%) sujetos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente (HR 0,59; IC 95% 0,47-0,76; p<0,001, y HR 0,63, IC 95% 0,50-0,80, p<0,001, respectivamente). La variable secundaria (compuesto de eventos cardiovasculares, muerte CV, IM o ACV) ocurrió en 41 (5,9%), 36 (5,1%) y 36 (5,2%) sujetos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente. Cada una de las pautas de Rivaroxabán mostró una reducción significativa de los eventos hemorrágicos clínicamente significativos en comparación con la pauta de AVK en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a una ICP con colocación de stent.

El objetivo principal de PIONEER AF-PCI fue evaluar la seguridad. Los datos sobre la eficacia (incluidos los eventos tromboembólicos) en esta población son limitados

#### Tratamiento de la TVP, EP y prevención de las recurrencias de la TVP y EP: eficacia clínica y seguridad

El programa clínico de Rivaroxaban fue diseñado para demostrar la eficacia de Rivaroxaban en el tratamiento inicial y continuado de TVP y EP agudos y la prevención de TVP y EP recurrentes. Fueron

estudiados más de 12.800 pacientes en cuatro ensayos clínicos controlados y aleatorizados de la fase III (EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN EXTENSIÓN y EINSTEIN CHOICE) y además se hizo un análisis predefinido de los estudios combinados EINSTEIN TVP y EINSTEIN EP (ver Tabla 3).

La duración total del tratamiento combinado de todos los estudios fue de hasta 21 meses.

En el estudio "**EINSTEIN DVT**" fueron estudiados 3.449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de la TVP y la prevención de TVP y EP recurrente. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, según juicio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de 3 semanas de la TVP aguda fueron administrados 15 mg de Rivaroxaban dos veces al día, continuando con 20 mg de Rivaroxaban una vez al día.

En "**EINSTEIN PE**" se estudiaron 4.832 pacientes con EP agudo para el tratamiento del EP y la prevención de TVP y EP recurrente. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses según el criterio clínico del investigador. Para el tratamiento inicial del EP agudo, se administraron 15 mg de Rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. Esto fue seguido de 20 mg de Rivaroxabán una vez al día.

Tanto en el estudio EINSTEIN DVT como en el EINSTEIN PE, el régimen de tratamiento comparador consistió en enoxaparina administrada por lo menos 5 días, en combinación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) hasta que TP / RIN estuviera dentro del rango terapéutico ( $\geq 2,0$ ). El tratamiento se continuó con un antagonista de la vitamina K en dosis ajustadas para mantener los valores de TP / RIN dentro del intervalo terapéutico terapéutico de 2,0 a 3,0.

En el Estudio "**EINSTEIN EXTENSION**" fueron estudiados 1.197 pacientes con TVP o EP para la prevención de TVP y EP recurrentes. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, según juicio clínico del investigador. Rivaroxaban 20 mg, una vez al día, fue comparado contra placebo.

Los estudios EINSTEIN DVT, EP y EXTENSION utilizaron los mismos objetivos de eficacia principales y secundarios predefinidos. El objetivo principal de eficacia fue el TEV sintomático recurrente, que se define como la combinación de TVP recurrente o EP fatal o no fatal.

En el estudio "**EINSTEIN CHOICE**", se estudiaron 3.396 pacientes con TVP y/o EP sintomática confirmada que completaron de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la prevención de la EP mortal o la TVP o EP sintomática, recurrente y no mortal. Se excluyeron del estudio a los pacientes con una indicación de anticoagulación continuada con dosificación terapéutica. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la fecha individual de aleatorización (mediana: 351 días). Se compararon Rivaroxaban 20 mg una vez al día y Rivaroxaban 10 mg una vez al día con 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día.

La variable principal de eficacia fue el TEV sintomático y recurrente, definido como la combinación de TVP recurrente o bien EP mortal o no mortal.

En el estudio "**EINSTEIN DVT**" (ver Tabla 3) Rivaroxaban demostró ser no inferior a enoxaparina/AVK para el objetivo principal. El beneficio clínico neto (BCN) preespecificado (objetivo principal de eficacia, más eventos hemorrágicos mayores) se presentó con un HR de 0,67 (95% IC = 0,47 - 0,95), valor nominal de  $p = 0,027$  a favor de Rivaroxabán. Las tasas de incidencia para el objetivo principal de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes), así como el objetivo secundario de seguridad

(eventos hemorrágicos mayores o clínicamente relevantes no mayores), fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

**Tabla 3. Resultados de seguridad y eficacia de fase III EINSTEIN DVT**

<b>Población en Estudio</b>	<b>3.449 pacientes con TVP aguda sintomática</b>	
<b>Dosis y Duración del Tratamiento</b>	<b>RIVAROXABAN 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día por 3, 6 o 12 meses N=1.731</b>	<b>enoxaparina durante 5 días seguido de AVK por 3, 6 ó 12 meses N=1.718</b>
<b>TEV* Sintomático recurrente</b>	36 (2,1%)	51 (3,0%)
<b>EP Sintomática recurrente</b>	20 (1,2%)	18 (1,0%)
<b>TVP Sintomática recurrente</b>	14 (0,8%)	28 (1,6%)
<b>EP y TVP Sintomáticos</b>	1 (0,1%)	0
<b>EP Fatal /Muerte donde no puede excluirse EP</b>	4 (0,2%)	6 (0,3%)
<b>Eventos hemorrágicos mayores</b>	14 (0,8%)	20 (1,2%)

\*p < 0,0001 (no-inferioridad), p = 0,076 (superioridad)

HR: 0,68 (0,44 – 1,04)

En el estudio EINSTEIN PE (ver Tabla 4) se demostró que Rivaroxaban no era inferior a enoxaparina/AVK para el criterio primario de evaluación de eficacia (p = 0,0026 (prueba de no inferioridad); índice de riesgo: 1,12 (0,75 - 1,68)).

El BCN preespecificado (objetivo de eficacia más eventos hemorrágicos mayores) se reportó con un HR de 0.85 (CI del 95% = 0.63-1.14), valor nominal de p = 0.275.

**Tabla 4. Resultados de eficacia y seguridad del estudio Fase III EINSTEIN PE**

<b>Población del estudio</b>	<b>4.832 pacientes con embolismo pulmonar sintomático agudo</b>	
<b>Posología y duración del tratamiento</b>	<b>RIVAROXABAN 15 mg dos veces por día durante 3 semanas seguidos de 20 mg una vez al día 3, 6 o 12 meses</b> <b>N = 2.419</b>	<b>Enoxaparina durante 5 días seguida de AVK 3, 6 o 12 meses</b> <b>N = 2.413</b>
<b>TEV sintomático recurrente*</b>	50 (2,1%)	44 (1,8%)
<b>EP sintomático recurrente</b>	23 (1,0%)	20 (0,8%)
<b>TVP sintomática recurrente</b>	18 (0,7%)	17 (0,7%)
<b>EP y TVP sintomáticos</b>	0	2 (< 0,1%)
<b>EP fatal/muerte donde no puede excluirse EP</b>	11 (0,5%)	7 (0,3%)
<b>Eventos hemorrágicos mayores</b>	26 (1,1%)	52 (2,2%)

\* p: < 0,0026 (no inferioridad)

HR: 1,12 (0,75 - 1,68)

Se realizó un análisis predefinido combinado de los resultados de los estudios EINSTEIN DVT y PE (ver la Tabla 5).

**Tabla 5. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios combinados EINSTEIN de fase III EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE**

<b>Población del estudio</b>	<b>8.281 pacientes con trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar agudo sintomático</b>	
<b>Posología y duración del tratamiento</b>	<b>RIVAROXABAN 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido por 20 mg una vez al día durante 3, 6 o 12 meses</b> <b>N = 4.150</b>	<b>Enoxaparina durante 5 días seguida por AVK, 3, 6 o 12 meses</b> <b>N = 4.131</b>
<b>TEV sintomático recurrente*</b>	86 (2,1%)	95 (2,3%)
<b>EP sintomático recurrente</b>	43	38

	(1,0%)	(0,9%)
<b>TVP sintomática recurrente</b>	32 (0,8%)	45 (1,1%)
<b>EP y TVP sintomáticos</b>	1 (< 0,1%)	2 (< 0,1%)
<b>EP fatal/muerte donde no puede excluirse EP</b>	15 (0,4%)	13 (0,3%)
<b>Eventos hemorrágicos mayores</b>	40 (1,0%)	72 (1,7%)

\* p < 0,001 (no-inferioridad)

HR: 0,89 (0,66 – 1,19)

En el estudio “**EINSTEIN EXTENSION**” (ver Tabla 6) Rivaroxaban fue superior al placebo en los objetivos principales y secundarios de eficacia. Para el objetivo principal de seguridad (eventos hemorrágicos mayores) hubo una tasa de incidencia numéricamente mayor, no significativa en los pacientes, tratados con Rivaroxaban 20 mg, una vez al día, en comparación con el placebo. El objetivo secundario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) presentó tasas más altas en los pacientes tratados con Rivaroxaban 20 mg, una vez al día, en comparación con el placebo.

**Tabla 6. Resultados de seguridad y eficacia de fase III EINSTEIN EXTENSION**

<b>Población en Estudio</b>	<b>1.197 pacientes continuaron con el tratamiento y la prevención de TEV recurrente</b>	
<b>Posología y duración del tratamiento</b>	<b>RIVAROXABAN 20 mg una vez al día durante 6 o 12 meses N=602</b>	<b>Placebo durante 6 o 12 meses N=594</b>
<b>TEV* sintomática recurrente</b>	8 (1,3%)	42 (7,1%)
<b>EP sintomática recurrente</b>	2 (0,3%)	13 (2,2%)
<b>TVP sintomática recurrente</b>	5 (0,8%)	31 (5,2%)
<b>EP Fatal /Muerte donde no puede excluirse EP</b>	1 (0,2%)	1 (0,2%)
<b>Eventos hemorrágicos mayores</b>	4 (0,7%)	0 (0,0%)

\* p: < 0,0001 (superioridad)

HR: 0,19 (0,09 – 0,39)

En el estudio “EINSTEIN CHOICE” (ver tabla 7), Rivaroxaban 20 mg y 10 mg fueron superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico en cuanto a la variable principal de eficacia. La variable principal de seguridad (hemorragia mayor) fue similar en los pacientes tratados con Rivaroxaban 20 mg y 10 mg una vez al día, en comparación con 100 mg de ácido acetilsalicílico.

**Tabla 7. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III EINSTEIN CHOICE**

<b>Población en Estudio</b>	<b>3.396 pacientes continuaron la prevención del tromboembolismo venoso recurrente</b>		
<b>Posología y duración del tratamiento</b>	<b>RIVAROXABAN 20 mg una vez al día N=1.107</b>	<b>RIVAROXABAN 10 mg una vez al día N=1.127</b>	<b>AAS 100 mg una vez al día N=1.131</b>
<b>Mediana de la duración del tratamiento (rango intercuartil)</b>	349 [189-362] días	353 [190-362] días	353 [190-362] días
<b>TEV sintomática recurrente</b>	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
<b>EP sintomática recurrente</b>	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
<b>TVP sintomática recurrente</b>	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
<b>EP Fatal /Muerte donde no puede excluirse EP</b>	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
<b>TEV sintomático recurrente, IM, ACV o embolia sistémica no SNC</b>	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
<b>Hemorragia mayor</b>	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
<b>Hemorragia no mayor clínicamente relevante</b>	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
<b>TEV sintomático recurrente o hemorragia mayor (beneficio clínico neto)</b>	23 (2,1)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\* p < 0,001(superioridad) Rivaroxaban 20 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; HR=0,34 (0,20–0,59)

\*\* p < 0.001 (superioridad) Rivaroxaban 10 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; HR=0,26 (0,14–0,47)

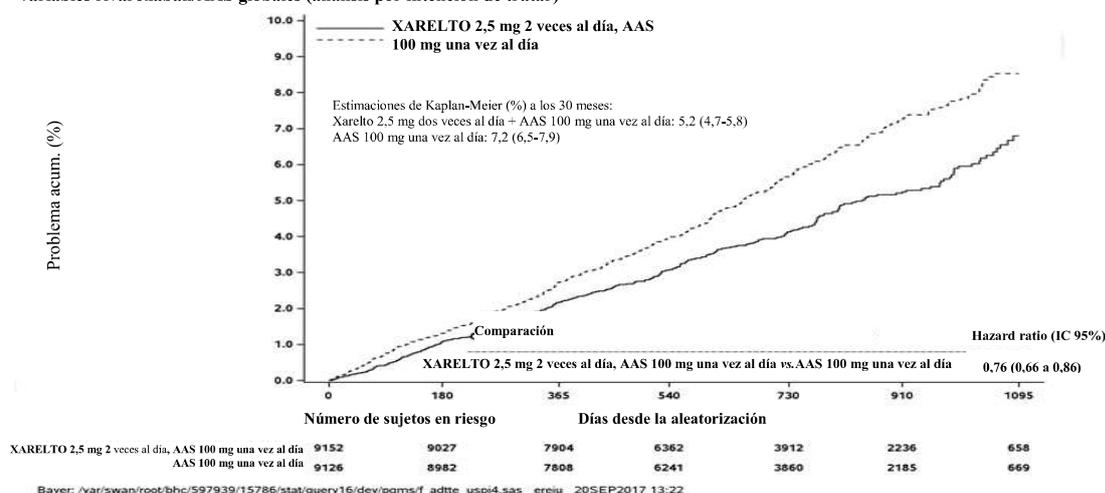
+ Rivaroxaban 20 mg una vez al día vs. AAS 100 mg una vez al día; HR=0,44 (0,27–0,71), p = 0,0009 (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg una vez al día vs. AAS 100 mg una vez al día; HR=0,32 (0,18–0,55), p < 0,0001 (nominal)

Además del programa de fase III EINSTEIN, se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes, no intervencionista, abierto (XALIA) con adjudicación central de resultados, incluyendo TEV recurrente, hemorragia mayor y muerte. Se reclutaron 5.142 pacientes con TVP aguda para evaluar la seguridad a largo plazo de Rivaroxabán, en comparación con el tratamiento anticoagulante de referencia, en condiciones de práctica clínica. Las tasas de hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por cualquier causa para Rivaroxabán fueron de 0,7%, 1,4% y 0,5%, respectivamente. Se hallaron diferencias en las características iniciales de los pacientes, incluyendo edad, cáncer e insuficiencia renal. Se realizó un análisis predefinido utilizando el índice de propensión estratificado para ajustar las diferencias en las características iniciales medidas pero, a pesar de esto, la confusión residual puede influir en los resultados. Los cocientes de riesgos (hazard ratios) ajustados que compararon Rivaroxabán con el tratamiento de referencia para la hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por cualquier causa fueron de 0,77 (IC 95% 0,40 – 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 – 1,54) y 0,51 (IC 95% 0,24 – 1,07), respectivamente.

Estos resultados en condiciones de práctica clínica son consistentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

Gráfico de Kaplan-Meier para la tasa de incidencia acumulada de la variable principal de eficacia hasta la fecha de corte de las variables rivaroxaban/AAS globales (análisis por intención de tratar)



### Pacientes con un reemplazo valvular aórtico (TAVR) recientemente

En un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado con activo, multicéntrico impulsado por eventos, estudio fase III GALILEO, 1644 pacientes fueron aleatorizados a una estrategia basada en Rivaroxabán o a una estrategia basada en antiplaquetarios, 1-7 días después de un reemplazo valvular aórtico transcatóter. Los pacientes con fibrilación atrial anterior o con una indicación continua de anticoagulantes orales, fueron excluidos.

El objetivo principal era evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento basado en Rivaroxaban (10 mg de Rivaroxaban una vez al día junto con 75-100 mg de ácido acetilsalicílico – ASA - una vez al día por 90 días, seguido de Rivaroxabán 10 mg una vez al día) comparado con el tratamiento estándar (clopidogrel 75 mg una vez al día junto con 75-100 mg de ASA una vez al día por 90 días, seguido de ASA una vez al día). El estudio finalizó antes debido a un desbalance entre la muerte y eventos tromboembólicos.

En el análisis de intención de tratar (ITT) el punto final primario de eficacia, por ejemplo, muerte y eventos tromboembólicos, ocurrieron en 105 pacientes (9.8 de cada 100 pacientes por año) en la rama de Rivaroxaban, y en 78 pacientes (7.21 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR era de 1.35 (95% IC: 1.01; 1.81). En el análisis durante el tratamiento, el resultado primario de eficacia ocurrió en 68 pacientes (8.11 de cada 100 pacientes por año) en la rama de Rivaroxabán comparado con 63 (6.6 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR fue de 1.21 (95% IC: 0.86; 1.71).

En el análisis ITT el punto final primario de seguridad, por ejemplo, compuesto de sangrado potencialmente mortal, incapacitante o importante, ocurrieron en 46 pacientes (4.29 de cada 100 pacientes por año) en la rama de Rivaroxabán comparado con 31 (2.83 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR fue de 1.50 (95% IC: 0.95; 2.37).

### **Pacientes con alto riesgo de síndrome antifosfolípido triple positivo**

En un estudio multicéntrico de etiqueta abierta, aleatorizado, patrocinado por un investigador con adjudicación de criterio de valoración ciego, Rivaroxabán se comparó con la warfarina en pacientes con un historial de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolípido y en alto riesgo de eventos tromboembólicos (positivos para las tres pruebas de antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpo anti-beta-2glicoproteína I). El ensayo se suspendió prematuramente después de reclutar a 120 pacientes debido a un exceso de eventos entre pacientes en el brazo de Rivaroxabán. El seguimiento medio fue 569 días. Se aleatorizaron cincuenta y nueve pacientes para recibir 20 mg de Rivaroxabán (15 mg de los pacientes con depuración de creatinina <50 ml/min) y 61 para recibir warfarina (INR 2.0-3.0). Ocurrieron eventos tromboembólicos en 12% de los pacientes aleatorizados para recibir Rivaroxabán (4 embolias isquémicas y 3 infartos de miocardio). No se reportaron eventos en los pacientes aleatorizados para recibir warfarina. Se presentó un sangrado grave en 4 pacientes (7%) del grupo de Rivaroxabán y 2 pacientes (3%) del grupo de warfarina.

### **Propiedades farmacocinéticas**

Absorción y biodisponibilidad: el Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de dos a cuatro horas después de tomar el comprimido recubierto.

La absorción oral del Rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80% - 100%) para el comprimido recubierto de 10 mg de dosis, independientemente del estado de ayuno/alimento. La toma con alimento no afecta el ABC ni la  $C_{m\acute{a}x}$  de Rivaroxabán a la dosis de 10 mg. Los comprimidos recubiertos de 10 mg de Rivaroxaban pueden tomarse con o sin alimentos (ver “posología y forma de administración”).

Debido a un grado reducido de absorción se determinó para el comprimido recubierto de 20 mg una biodisponibilidad oral del 66% bajo condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos recubiertos de Rivaroxaban 20 mg se administran simultáneamente con alimentos se observaron aumentos del ABC promedio del 39% en comparación con la ingesta de los comprimidos recubiertos en ayunas, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral alta. Rivaroxaban 15 mg y 20 mg se deben tomar con alimentos (ver "posología y forma de administración").

Con alimentos los comprimidos recubiertos de Rivaroxaban 10 mg, 15 mg y 20 mg han demostrado proporcionalidad con la dosis.

La variabilidad de las propiedades farmacocinéticas del Rivaroxabán es moderada con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30 y el 40%.

La absorción de Rivaroxabán depende del sitio de liberación del medicamento en el tubo digestivo. Se reportó una disminución del 29% y del 56% en el ABC y  $C_{m\acute{a}x}$  en comparación con el comprimido cuando se libera Rivaroxabán granulado en la porción proximal del intestino delgado. La exposición disminuye adicionalmente si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Evítese la administración de distal al estómago, ya que puede disminuir la absorción y la exposición correspondiente al medicamento.

La biodisponibilidad (ABC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) de 20 mg de Rivaroxabán administrados por vía oral como comprimido triturado y mezclado con puré de manzana o suspendido en agua y administrado por sonda nasogástrica y seguido de una comida líquida, fue comparable a la del comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible y proporcional a la dosis de Rivaroxabán, los resultados de biodisponibilidad de este estudio probablemente sean aplicables a dosis más bajas de Rivaroxabán.

Distribución: en los seres humanos, la unión a las proteínas plasmáticas es alta, de aproximadamente el 92 al 95%, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, el  $V_{ss}$  es de aproximadamente 50 L.

Metabolismo y eliminación: de la dosis administrada de Rivaroxabán, aproximadamente 2/3 se eliminan por degradación metabólica, siendo la mitad eliminada renalmente y la otra mitad se elimina por vía fecal. El otro 1/3 de la dosis administrada se elimina por excreción renal directa como principio activo inalterado en la orina, principalmente por secreción renal activa.

El Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP 3A4, el CYP 2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales localizaciones de biotransformación son la degradación oxidativa del grupo morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. A partir de investigaciones in vitro, se ha observado que el Rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

El Rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante del plasma humano y no hay presencia de metabolitos circulantes principales o activos. Con un clearance sistémico de aproximadamente 10 L/h, el Rivaroxabán puede clasificarse como fármaco de clearance bajo. La eliminación del Rivaroxabán del plasma se produjo con semividas terminales de 5 a 9 horas en personas jóvenes, y con una vida media terminal de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.

Pacientes geriátricos: los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas más altas que los pacientes más jóvenes, y los valores del ABC medio fueron aproximadamente 1,5 veces más altos, principalmente debido a la disminución (aparente) del clearance total y renal (ver “posología y forma de administración”).

Sexo: no hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas entre los pacientes varones y las mujeres (ver “posología y forma de administración”).

Peso corporal: los extremos en el peso corporal (< 50 kg en comparación con > 120 kg) sólo tuvieron un efecto pequeño en las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (menos del 25%) (ver “posología y forma de administración”).

Niños y Adolescentes: no se han establecido la seguridad y eficacia para la administración a niños y adolescentes menores de 18 años (ver “posología y forma de administración”).

Diferencias étnicas: no se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afro-americana, latina, japonesa o china, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (ver “posología y forma de administración”).

Insuficiencia hepática: se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Rivaroxabán en sujetos categorizados según la clasificación de Child Pugh, un procedimiento estándar en el desarrollo clínico. El objetivo original de la clasificación de Child Pugh es evaluar el pronóstico de la hepatopatía crónica, principalmente la cirrosis. En los pacientes a los que se pretende administrar anticoagulantes, el aspecto crítico de la insuficiencia hepática es la síntesis reducida de factores de la coagulación normal en el hígado. Debido a que este aspecto es reflejado sólo por una de las cinco determinaciones clínicas/bioquímicas que constituyen el sistema de clasificación de Child Pugh, el riesgo de hemorragia en pacientes no puede correlacionarse claramente con este esquema de clasificación. Por tanto, la decisión de tratar a pacientes con un anticoagulante debe tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh.

Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía con riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

Los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) presentaron sólo cambios menores en las propiedades farmacocinéticas del Rivaroxabán (aumento de 1,2 veces del ABC del Rivaroxabán en promedio), lo que es casi comparable a su grupo control sano. No se observó ninguna diferencia de importancia en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.

En los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el ABC promedio del Rivaroxabán estaba aumentado significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos, debido a una clearance significativamente alterada del fármaco, lo que indica una enfermedad hepática significativa. El ABC se incrementó 2,6 veces. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa.

La inhibición de la actividad del factor Xa fue mayor en un factor de 2,6 comparado con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP también aumentó en un factor de 2,1.

El TP, una prueba de coagulación global, evalúa la vía extrínseca, que comprende los factores de la coagulación VII, X, V, II y I, sintetizados en el hígado. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada

eran más sensibles a Rivaroxabán, dando lugar a una relación PK/PD más pronunciada entre la concentración y el TP. No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (ver "posología y forma de administración" y "contraindicaciones").

Insuficiencia renal: hubo un aumento de la exposición al Rivaroxabán, que se correlacionó de manera inversa con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de la clearance de creatinina. En las personas con insuficiencia renal leve (CICr de  $\leq 80 - 50$  mL/min), moderada (CICr  $< 50 - 30$  mL/min) o severa (CICr  $< 30 - 15$  mL/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (ABC) estuvieron aumentadas 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (ver "posología y forma de administración" y "advertencias y precauciones especiales de empleo").

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (ver "posología y forma de administración" y "advertencias y precauciones especiales de empleo").

En las personas con insuficiencia renal leve, moderada o severa, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1,5; 1,9; 2,0 respectivamente en comparación con voluntarios sanos, de manera similar, la prolongación del TP aumentó, respectivamente, en factores de 1,3; 2,2; 2,4.

No hay datos de pacientes con CICr  $< 15$  mL/min.

No se recomienda el uso en pacientes con clearance de creatinina  $< 15$  mL/min. Rivaroxaban se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa y clearance de creatinina de  $< 15 - 30$  mL/min (ver "posología y forma de administración" y "advertencias y precauciones especiales de empleo").

Debido a la enfermedad de base, los pacientes con insuficiencia renal severa tienen un mayor riesgo de hemorragia y de trombosis.

#### **Datos Farmacocinéticos en pacientes:**

En pacientes que recibieron Rivaroxabán 20 mg una vez al día para el tratamiento de TVP aguda, la media geométrica de la concentración (intervalo de 90%) a las 2-4 horas y aproximadamente 24 horas después de la administración (que representan aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo de administración) fue de 215 (22 - 535) y 32 (6 - 239)  $\mu\text{g/l}$ , respectivamente.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

La evaluación de los datos de seguridad no clínica del Rivaroxabán no muestran riesgos especiales para el ser humano en estudios convencionales y adecuados de farmacología de la seguridad, toxicidad con dosis únicas y repetidas, genotoxicidad, fototoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción.

No se observó ninguna toxicidad específica de órganos del Rivaroxabán hasta la dosis más alta estudiada.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

#### **Prevención de ACV en FA – POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Forma de administración: vía oral

Dosis habitual recomendada: la dosis recomendada es de 20 mg, una vez al día.

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina CICr  $< 50 - 30$  mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persistan los factores de riesgo para accidente cerebro vascular y la embolia sistémica.

Forma y frecuencia de administración: debe tomarse un comprimido recubierto de 20 mg de Rivaroxaban una vez al día. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr < 30 - 50 mL/min), deben tomar un comprimido recubierto de 15 mg de Rivaroxaban una vez al día.

Los comprimidos recubiertos de Rivaroxaban de 15 mg y de Rivaroxaban 20 mg deben administrarse con los alimentos (véase, "propiedades farmacocinéticas").

En pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, se pueden triturar los comprimidos de Rivaroxaban y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral. La administración de los comprimidos triturados de Rivaroxaban de 15 a 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de Rivaroxaban se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Rivaroxaban. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de Rivaroxaban de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

Dosis olvidadas: si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar Lixatrom / Rivaroxaban inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente.

La dosis no debe ser duplicada en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Dosis diaria máxima: la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

Pacientes con insuficiencia hepática: Lixatrom / Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver "contraindicaciones").

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver "contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis si Lixatrom / Rivaroxaban se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina ClCr ≤ 80 - 50 mL/min) (véase, "propiedades farmacocinéticas").

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr < 50 - 30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (véase, "propiedades farmacocinéticas").

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 30 - 15 mL/min) indican que los niveles plasmáticos de Rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de

pacientes. Por lo tanto Lixatrom / Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en los mismos (véase, "advertencias y precauciones especiales de empleo" y "propiedades farmacocinéticas").

El uso de Lixatrom / Rivaroxaban no se recomienda en pacientes con CICr < 15 mL/min (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo" y "propiedades farmacocinéticas").

Cambio de un antagonista de la vitamina K (AVK) a Lixatrom / Rivaroxaban: el tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia de Lixatrom / Rivaroxaban debe iniciarse cuando el RIN es  $\leq 3,0$ .

Cuando los pacientes cambien de AVK a Lixatrom / Rivaroxaban, los valores de RIN se elevarán falsamente después de la ingesta de Lixatrom / Rivaroxaban. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de Lixatrom / Rivaroxaban, y por lo tanto no debe utilizarse (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cambio de Lixatrom / Rivaroxaban a un antagonista de la vitamina K (AVK): existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Lixatrom / Rivaroxaban a AVK. Debe garantizarse anticoagulación adecuada continua durante toda transición a un anticoagulante alternativo. Debe advertirse que Lixatrom / Rivaroxaban puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian de Lixatrom / Rivaroxaban a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN sea  $\geq 2,0$ . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Mientras que los pacientes están con Lixatrom / Rivaroxaban y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Lixatrom / Rivaroxaban. Después de discontinuar Lixatrom / Rivaroxaban, la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cambio de un anticoagulante parenteral a Lixatrom / Rivaroxaban: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante por vía parenteral, inicie Lixatrom / Rivaroxaban 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p.ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de la administración continua de un fármaco parenteral (p.ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de Lixatrom / Rivaroxaban a un anticoagulante parenteral: suspender Lixatrom / Rivaroxaban y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral cuando hubiera correspondido la próxima dosis programada de Lixatrom / Rivaroxaban.

Cardioversión: La administración de Lixatrom / Rivaroxaban puede ser iniciada o mantenida en pacientes que podrían requerir de una cardioversión.

Para cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (TEE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Lixatrom / Rivaroxaban debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent: Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de Lixatrom / Rivaroxaban 15 mg una vez al día (o Lixatrom / Rivaroxaban 10 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min)), además de un inhibidor del

P2Y12, durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent.

Niños y adolescentes: no se han establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: no se requiere ajuste de la dosis por edad (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Sexo: no se requiere ajuste de la dosis por sexo (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Peso corporal: no se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Diferencias étnicas: no se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

### **Tratamiento de TEV y EP - Posología y forma de administración**

Forma de administración: vía oral

Dosis habitual recomendada: la dosis recomendada para el tratamiento inicial de TVP y EP agudos es de un comprimido recubierto de Lixatrom / Rivaroxaban 15 mg **dos veces al día** durante las **primeras 3 semanas**, seguidos de un comprimido recubierto de Lixatrom 20 / Rivaroxaban 20 mg **una vez al día** para el tratamiento continuo y la prevención de TVP y EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de Lixatrom 20 / Rivaroxaban 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrentes es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Lixatrom 10 / Rivaroxaban 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

	<b>Periodo</b>	<b>Programa de dosificación</b>	<b>Dosis total diaria</b>
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Duración del tratamiento: el tratamiento debe continuar, siempre y cuando persista de riesgo para TEV (véase “propiedades farmacodinámicas” y “Eficacia clínica y seguridad”). Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración

más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Método y frecuencia de administración: durante las primeras 3 semanas de tratamiento agudo se deben tomar 15 mg de Lixatrom / Rivaroxaban dos veces al día.

Después de las primeras 3 semanas iniciales, el tratamiento con Lixatrom / Rivaroxaban debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Los comprimidos recubiertos de Lixatrom / Rivaroxaban 15 mg y Lixatrom 20 / Rivaroxaban 20 mg deben administrarse con alimentos (véase, propiedades farmacocinéticas).

En pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, es posible triturar los comprimidos de Lixatrom / Rivaroxaban y mezclarlos con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de su uso y administración oral. La administración de los comprimidos triturados de Lixatrom / Rivaroxaban de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

El comprimido triturado de Lixatrom / Rivaroxaban se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda en el estómago se debe confirmar antes de administrar Lixatrom / Rivaroxaban. Se debe administrar el comprimido triturado en un pequeño volumen de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago. La administración de los comprimidos triturados de Lixatrom / Rivaroxaban de 15 mg o 20 mg debe ir seguida inmediatamente de alimentación entérica (ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

Si la dosis se omite: es esencial cumplir con la pauta posológica indicada.

Si la dosis se olvida durante la etapa de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar Lixatrom / Rivaroxaban inmediatamente para asegurar la administración de 30 mg de Lixatrom / Rivaroxaban diarios. En este caso deben ser administrados inmediatamente dos comprimidos recubiertos de Lixatrom / Rivaroxaban de 15 mg. El paciente deberá continuar con la dosis habitual de 15 mg dos veces al día tal como se recomienda para los días sucesivos.

Si la dosis se olvida durante la etapa de tratamiento de una vez al día, el paciente debe tomar Lixatrom / Rivaroxaban inmediatamente para asegurar la pauta recomendada de Lixatrom / Rivaroxaban diarios. El paciente deberá continuar con la dosis habitual una vez al día tal como se recomienda para los días sucesivos.

Dosis diaria máxima: la dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras tres semanas de tratamiento. En la etapa de tratamiento siguiente la dosis diaria recomendada es de 20 mg.

### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

Pacientes con insuficiencia hepática: Lixatrom / Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver "contraindicaciones").

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica (véase "propiedades farmacocinéticas").

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver "contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis si Lixatrom / Rivaroxaban se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina  $\text{ClCr} \leq 80 - 50 \text{ mL/min}$ ) o moderada ( $\text{ClCr} < 50 - 30 \text{ mL/min}$ ) (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

Datos clínicos limitados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{ClCr} < 30 - 15 \text{ mL/min}$ ) indican que los niveles plasmáticos de Rivaroxabán se incrementan significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto Lixatrom / Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en los mismos (véase "advertencias y precauciones especiales de empleo", "propiedades farmacocinéticas").

No se recomienda el uso de Lixatrom / Rivaroxaban en pacientes con  $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$  (ver "advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas").

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Lixatrom / Rivaroxaban: el tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con Lixatrom / Rivaroxaban debe iniciarse cuando el RIN es  $\leq 2,5$ .

Cuando los pacientes cambien AVK a Lixatrom / Rivaroxaban, los valores de RIN se elevarán falsamente después de la ingesta de Lixatrom / Rivaroxaban. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de Lixatrom / Rivaroxaban, y por lo tanto no debe utilizarse (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cambio de Lixatrom / Rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K (AVK): existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Lixatrom / Rivaroxaban a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Lixatrom / Rivaroxaban puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian de Lixatrom / Rivaroxaban a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN sea  $\geq 2,0$ . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Mientras que los pacientes están con Lixatrom / Rivaroxaban y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Lixatrom / Rivaroxaban). Después de discontinuar Lixatrom / Rivaroxaban, la determinación del IN puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "posología y forma de administración").

Cambio de anticoagulantes parenterales a Lixatrom / Rivaroxaban: para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante parenteral, empezar con Lixatrom / Rivaroxaban 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p.ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de la administración continua de un fármaco parenteral (p.ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de Lixatrom / Rivaroxaban a anticoagulantes parenterales: suspender Lixatrom / Rivaroxaban y administrar la primera dosis del anticoagulante parenteral, cuando hubiera correspondido la próxima dosis de Lixatrom / Rivaroxaban.

Niños y adolescentes: no se ha establecido la seguridad y la eficacia para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: no se requiere ajuste de la dosis por edad (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Sexo: no se requiere ajustar la dosis en función del sexo (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Peso corporal: no se requiere ajuste de la dosis por peso corporal (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Diferencias interétnicas: no se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

## **CONTRAINDICACIONES**

Lixatrom / Rivaroxaban está contraindicado en los pacientes:

- con hipersensibilidad al Rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido recubierto (ver “composición”);
- con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal);
- con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (véase “propiedades farmacocinéticas”);
- no se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el Rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de Lixatrom / Rivaroxaban está contraindicado durante el embarazo (ver “Embarazo y lactancia” y “Datos preclínicos sobre seguridad”);
- no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lixatrom / Rivaroxaban en madres lactantes. Los datos en animales indican que Rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, Lixatrom / Rivaroxaban sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (ver “Embarazo y lactancia” y “Datos preclínicos sobre seguridad”).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

La discontinuación temprana de cualquier anticoagulante oral, incluyendo Lixatrom / Rivaroxabán, en ausencia de una alternativa anticoagulante adecuada, incrementa el riesgo de eventos trombóticos. Si se discontinúa Lixatrom / Rivaroxabán por un motivo distinto al sangrado patológico o finalización del tratamiento, considere la posibilidad de cubrir con otro anticoagulante.

### **Los pacientes con válvulas protésicas cardiacas**

Lixatrom / Rivaroxaban no se recomienda para la tromboprolifaxis en pacientes que recientemente se han sometido a un reemplazo de válvula aórtica transcáteter (RVAT) con base en los datos de un estudio clínico controlado aleatorizado que compara un régimen de Rivaroxaban a un régimen antiplaquetario.

La seguridad y eficacia de Rivaroxaban no se ha estudiado en pacientes con otras válvulas protésicas cardiacas u otros procedimientos de válvula, por lo tanto, no hay datos que apoyen que Rivaroxaban proporcione adecuada anticoagulación en esta población de pacientes.

### **Pacientes de alto riesgo con síndrome antifosfolipídico triple positivo**

Lixatrom / Rivaroxabán no está recomendado en pacientes con historial de trombosis que han sido diagnosticados con síndrome antifosfolípido y son triple positivo persistentemente (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I) ya que el tratamiento con Rivaroxabán está asociado con un aumento en la tasa de eventos tromboembólicos recurrentes en comparación con los antagonistas de la vitamina K (VKA, Vitamin K Antagonists).

### **Medicación concomitante**

El Rivaroxabán no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej., ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP 3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (2,6 veces en promedio) que puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, inhibidor moderado de CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a Rivaroxabán y puede ser co-administrado (ver "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

### **Tratamiento de TVP y EP: insuficiencia renal**

Lixatrom / Rivaroxaban se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr < 30 - 50 mL/min) que reciben medicación concomitante que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de Rivaroxabán (ver "interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

### **Prevención del ACV en FA, Tratamiento de TVP y EP: insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán pueden aumentar significativamente (1.6 veces en promedio) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, estos pacientes tienen un riesgo aumentado tanto de hemorragia como de trombosis.

Debido a datos clínicos limitados, Rivaroxaban debe usarse con precaución en pacientes con ClCr < 15 - 30 mL/min (véase "propiedades farmacocinéticas").

No se dispone de datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Lixatrom / Rivaroxaban en estos pacientes (ver "posología y método de administración", "Propiedades farmacocinéticas").

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorear cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento (véase interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción").

### **Riesgo de hemorragia**

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Rivaroxabán deben ser observados cuidadosamente para detectar cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en

condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Lixatrom debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p.ej., epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes tratados con rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina / hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento. Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxabán no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia. Lixatrom / Rivaroxaban, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un aumento del riesgo de hemorragia, p.ej.:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos;
- hipertensión arterial grave y no controlada;
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico);
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa;
- ulceraciones gastrointestinales recientes;
- retinopatía vascular;
- hemorragia intracraneal o intracerebral reciente;
- anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas;
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica;
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN).

Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado (ver "interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

### **Cirugía e intervenciones**

Si fuera necesario un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, Lixatrom / Rivaroxaban debe suspenderse por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con la valoración clínica del médico.

Si el procedimiento no puede retrasarse, deberá evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Lixatrom / Rivaroxaban debe ser reiniciado lo antes posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Durante el tratamiento con anticoagulantes, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.

### **Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)**

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antiotrombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis de largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ej., entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observan déficits neurológicos, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de tromboprofilaxis.

No se dispone de experiencia clínica con el uso de 15 mg y 20 mg de Rivaroxabán en estos casos.

Para disminuir el riesgo potencial de hemorragia asociado con el uso concomitante de Rivaroxabán y anestesia neuroaxial/epidural/espinal o punción lumbar, se debe considerar el perfil farmacocinético de Rivaroxabán. La colocación o retiro de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto anticoagulante de Rivaroxabán se considera bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente.

Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de Rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de Lixatrom / Rivaroxaban. Lixatrom / Rivaroxaban debe administrarse inmediatamente después de pasadas 6 horas del retiro del catéter.

Si ocurre una punción traumática, la administración de Lixatrom / Rivaroxaban debe postergarse por 24 horas.

### **Pacientes de edad avanzada**

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

#### **Pacientes de edad avanzada**

Se han notificado reacciones cutáneas graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson / necrolisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxaban durante la Farmacovigilancia poscomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con Rivaroxabán a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

#### **Mujeres en edad fértil**

Lixatrom / Rivaroxaban deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

#### **Prolongación del intervalo QTc**

No se ha observado un efecto de prolongación del intervalo QTc con Rivaroxaban (véase, “propiedades farmacocinéticas”).

#### **Tratamiento de la TVP y EP: Pacientes con EP que están hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombolisis o embolectomía pulmonar**

No se recomienda Lixatrom / Rivaroxaban como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en estas situaciones clínicas.

#### **Prevención del ACV en FA: Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent**

Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados. No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/AIT.

#### **Información sobre los excipientes**

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (p.ej., deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Lixatrom / Rivaroxaban (ver “composición”).

Este medicamento es libre de gluten.

## INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

### Interacciones farmacocinéticas

El Rivaroxabán se depura principalmente por metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y por excreción renal del fármaco no modificado, en que intervienen los sistemas transportadores de P-glicoproteína (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).

### Inhibición del CYP

El Rivaroxabán no inhibe el CYP 3A4 ni a otra isoforma mayor del CYP.

### Inducción del CYP

El Rivaroxabán no induce el CYP 3A4 ni a otra isoforma mayor del CYP.

### Efectos sobre el Rivaroxabán

El uso concomitante del Lixatrom / Rivaroxaban con **inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp** puede conducir a una disminución de la clearance hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica.

La administración concomitante del Rivaroxaban con el ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,6 veces del ABC media del Rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento 1,7 veces de la  $C_{m\acute{a}x}$  media del Rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

La administración concomitante del Rivaroxabán con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg cada 12 horas), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,5 veces del ABC media del Rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces de la  $C_{m\acute{a}x}$  media del Rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

Por lo tanto, el Rivaroxabán no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH (ver “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

La claritromicina (500 mg dos veces al día), considerada como inhibidora potente del CYP 3A4 e inhibidora moderada de la P-gp, ocasionó un aumento 1,5 veces del ABC media de Rivaroxabán y un aumento 1,4 veces de la  $C_{m\acute{a}x}$ . Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal de ABC y  $C_{m\acute{a}x}$ , se considera no relevante clínicamente.

La eritromicina (500 mg cada 8 horas), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  medias del Rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la  $C_{m\acute{a}x}$ , y se considera clínicamente no relevante.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1.8 veces del ABC media y de 1.6 veces de la  $C_{m\acute{a}x}$  de Rivaroxabán comparados con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2.0 veces del ABC media y de 1.6 veces de la  $C_{m\acute{a}x}$  de Rivaroxabán comparados con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

La administración de fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como un inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento de 1,4 veces del ABC medio del Rivaroxabán, y un incremento de 1,3 veces en la  $C_{m\acute{a}x}$  media. Este incremento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  y es considerada como clínicamente no relevante (véase, “advertencias y precauciones especiales de empleo”). La administración concomitante de Rivaroxaban con inductores fuertes del CYP 3A4 y P-gp, como puede ser la rifampicina, produjo una disminución aproximada del 50% en el ABC media del Rivaroxabán, con disminuciones simultáneas de sus efectos farmacodinámicos (ver “Propiedades farmacocinéticas”). El uso concomitante de Rivaroxaban con otros inductores fuertes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede dar lugar a una concentración plasmática disminuida de Rivaroxabán. Los inductores potentes del CYP3A4 deben ser co-administrados con precaución (véase, “propiedades farmacocinéticas”).

### **Interacciones farmacodinámicas**

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con Rivaroxaban (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas del Rivaroxabán (ver “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, y seguido de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética (con Rivaroxaban 15 mg), pero se observó un aumento relevante de los tiempos de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, ni las concentraciones de P-selectina ni de los receptores GPIIb/IIIa (ver “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

No se ha observado ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de Rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada (ver “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

El cambio de los pacientes de warfarina (RIN 2,0 a 3,0) a Rivaroxaban (20 mg) o de Rivaroxaban (20 mg) a warfarina (RIN 2,0 a 3,0) aumentó el tiempo de protrombina / RIN (Neoplastina) más que aditivamente (se pueden observar valores individuales de RIN de hasta 12), mientras que fueron aditivos los efectos sobre TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena. Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de Rivaroxaban durante el período de conversión, se puede utilizar la actividad anti-factor Xa, el PiCT y el HepTest® debido a que estas pruebas no fueron afectadas por la warfarina. Desde el día 4 en adelante, después de suspender la warfarina, todas las pruebas (incluido el TP, TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y PET) reflejan sólo el efecto de Rivaroxabán (ver “posología y forma de administración”).

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, puede utilizarse la determinación del RIN a la  $C_{m\acute{i}nima}$  de Rivaroxabán (24 horas después de la toma previa de Rivaroxabán), pues esta prueba es mínimamente afectada por Rivaroxabán en este intervalo temporal. No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y Rivaroxaban.

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de Rivaroxabán, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

#### **Alimentos y productos lácteos**

Los comprimidos recubiertos de Lixatrom / Rivaroxaban 15 mg y el Lixatrom 20 / Rivaroxaban 20 mg deben tomarse con alimentos (ver "Propiedades farmacocinéticas").

#### **Interacciones con parámetros de laboratorio**

Las pruebas de los parámetros de la coagulación (TP, TTPa, HepTest®) se afectan de la manera esperada por el modo de acción del Lixatrom / Rivaroxaban (véase "propiedades farmacodinámicas").

#### **Embarazo y lactancia**

##### **Mujeres en edad fértil / Anticoncepción**

Lixatrom / Rivaroxaban deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

##### **Embarazo**

Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que Rivaroxabán atraviesa la placenta, Lixatrom / Rivaroxabán está contraindicado en el embarazo (ver "Contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad"). La seguridad y eficacia de Rivaroxabán no se ha establecido en mujeres embarazadas. En ratas y conejos, el Rivaroxabán demostró una toxicidad materna pronunciada con alteraciones placentarias relacionadas con su modo de acción farmacológico (p. ej., complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción. No se ha identificado ningún potencial teratógeno primario.

##### **Lactancia**

Lixatrom / Rivaroxabán sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (ver "Contraindicaciones" y "Datos preclínicos sobre seguridad"). La seguridad y eficacia de Rivaroxabán no se ha establecido en madres lactantes.

En las ratas, el Rivaroxabán se secreta por la leche materna.

##### **Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas**

Se han reportado síncope y mareos que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver "reacciones adversas"). Los pacientes que experimentan estas reacciones adversas no deben conducir o utilizar máquinas.

**Empleo en niños hasta los 18 años:** ver "posología y forma de administración".

**Pacientes geriátricos:** ver "posología y forma de administración".

**Sexo:** ver "posología y forma de administración".

**Peso corporal:** ver "posología y forma de administración - peso corporal".

**Empleo en pacientes con Insuficiencia hepática:** ver "posología y forma de administración" y "propiedades farmacocinéticas".

**Empleo en pacientes con insuficiencia renal:** ver “posología y forma de administración” y “propiedades farmacocinéticas”.

**Diferencias étnicas:** ver “posología y forma de administración” y “propiedades farmacocinéticas”.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad del Rivaroxaban en trece estudios de fase III, con 53.103 pacientes sometidos a Rivaroxabán (ver tabla 8).

**Tabla 8. Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios de fase III**

Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de padecer un SCA	10.225	5 mg o 10 mg respectivamente, en combinación con AAS o bien con AAS más	31 meses

		clopidogrel o ticlopidina	
Prevención de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular y prevención de isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP).	18.244	5 mg en combinación con AAS de 100 mg o sólo 10 mg	47 meses

\* Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de Rivaroxabán.

**Tabla 9. Tasas de acontecimientos de hemorragias y anemia en los pacientes expuestos a Rivaroxabán en los estudios de fase III finalizados**

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-año	2,5 por 100 pacientes-año
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-año	1,4 por 100 pacientes-año
Prevención de accidente	6,7 por 100 pacientes-año	0,15 por 100 pacientes-año

cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular y prevención de isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP).		
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

\*Se aplicó un enfoque selectivo previamente especificado para la recopilación de eventos adversos.

Debido al modo de acción farmacológica, Rivaroxabán puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta, de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia post-hemorrágica. El riesgo de hemorragia puede ser mayor en determinados grupos de pacientes, p.ej., pacientes con hipertensión arterial severa no controlada y / o en tratamiento concomitante con fármacos que afecten a la hemostasia (ver "advertencias y precauciones de empleo").

Los signos, síntomas y gravedad (incluyendo desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y / o anemia (ver "sobredosificación").

Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea, y shock inexplicable. En algunos casos como consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de la isquemia cardíaca, como ser dolor torácico o angina de pecho. Como consecuencia de sangrado severo se ha informado con Rivaroxabán complicaciones secundarias como ser el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a la hipoperfusión.

Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas comunicadas con Rivaroxabán se resumen en la tabla a continuación. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

- muy frecuentes ( $\geq 1 / 10$ );
- frecuentes ( $\geq 1 / 100$  a  $<1 / 10$ );
- poco frecuentes ( $\geq 1 / 1.000$  a  $<1 / 100$ );
- raras ( $\geq 1 / 10.000$  y  $< 1 / 1.000$ ).

**Tabla 10. Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento, reportadas en pacientes en estudios de fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (TVP/EP/EXTENSION/CHOICE) y COMPASS\*).**

<b>ÓRGANO o SISTEMA (MedDRA)</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raros</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas)	
<b>Trastornos cardiacos</b>		Taquicardia	
<b>Trastornos oculares</b>	Hemorragia ocular (incl. hemorragia de la conjuntiva)		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Sangrado gingival Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal) Dispepsia Dolor abdominal y gastrointestinal Náuseas Estreñimiento <sup>A</sup> Diarrea Vómitos <sup>A</sup>	Sequedad de la boca	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fiebre <sup>A</sup> Edema periférico Disminución general de fuerzas y energía (incl. fatiga, astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado <sup>A</sup>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Insuficiencia hepática	Ictericia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	Hemorragia posterior a la intervención (incluyendo la anemia postoperatoria, y la hemorragia por la herida) Contusión	Secreción de la herida <sup>A</sup>	Pseudoaneurisma vascular <sup>c</sup>
<b>Exploraciones</b>	Aumento de las	Aumento de la	Aumento de la

<b>complementarias</b>	transaminasas	bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea <sup>A</sup> Aumento de la LDH <sup>A</sup> Aumento de la lipasa <sup>A</sup> Aumento de la amilasa <sup>A</sup> Aumento de la GGT <sup>A</sup>	bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
<b>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos</b>	Dolor en la extremidad <sup>A</sup>	Hemartrosis	Hemorragia muscular
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos Cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal Síncope	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia) <sup>B</sup> Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) <sup>A</sup>		
<b>Trastornos de la vía respiratoria</b>	Epistaxis Hemoptisis		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado) Exantema Equimosis Hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria	
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipotensión Hematoma		

<sup>A</sup> observado luego de las cirugías ortopédicas mayores de las extremidades inferiores

<sup>B</sup> observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años

c observado como poco frecuente en la terapia preventiva de SCA (después de una intervención percutánea)

\*Se aplicó un enfoque selectivo previamente especificado para la recopilación de eventos adversos. Como la incidencia de reacciones adversas a la droga (RAD) no aumentó y no se identificaron nuevos RAD, los datos del estudio COMPASS no se incluyeron para el cálculo de frecuencia de esta tabla.

### **Observaciones posteriores a la comercialización**

Los siguientes eventos adversos han sido reportados después de la comercialización en relación temporal con el uso de Rivaroxaban. No se puede calcular la frecuencia de estos eventos adversos a partir de la experiencia posterior a la comercialización.

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema y edema alérgico.

(En los ensayos de fase III combinados, estos eventos fueron poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )).

Trastornos hepatobiliares: colestatitis, hepatitis (incluida lesión hepatocelular) (En los ensayos de fase III combinados, estos eventos fueron raros ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ )).

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: trombocitopenia (En los estudios de fase III combinados, estos eventos fueron poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

Se han reportado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la absorción limitada, es de esperar un efecto techo sin incremento adicional en la exposición plasmática promedio a dosis supraterapéuticas de 50 mg o superiores.

No hay disponible ningún antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán. Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Rivaroxaban.

Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que el Rivaroxabán sea dializable.

#### Tratamiento de hemorragias

Si se presentara una complicación hemorrágica en un paciente que recibe Rivaroxabán, la próxima administración debe retrasarse o el tratamiento debe suspenderse, según sea necesario.

El Rivaroxabán tiene una vida media de aproximadamente 5 a 13 horas.

Se debe considerar la gravedad y localización de la hemorragia para el manejo de la situación.

Deberá plantearse el tratamiento sintomático adecuado, según sea necesario, como compresión mecánica (p.ej., para la epistaxis grave), hemostasis quirúrgica con procedimiento de control de la hemorragia, reemplazo de líquidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

Si la hemorragia no puede controlarse por las medidas anteriores, debe plantearse la administración de uno de los siguientes procoagulantes:

- concentrado de complejo de protrombina activada (APCC);
- concentrado de complejo de protrombina (PCC);
- factor VIIa recombinante (rF VIIa).

Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en las personas que reciben Rivaroxaban (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del Rivaroxabán. Hay poca experiencia con ácido tranexámico y ninguna con ácido aminocaproico y aprotinina en individuos que reciben Rivaroxaban.

No hay ni justificación científica para el beneficio ni experiencia con el hemostático sistémico, desmopresina) en las personas que reciben.

#### **INCOMPATIBILIDADES:**

No conocidas a la fecha.

#### **PRESENTACIÓN**

**LIXATROM®:** envases con 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

Conservar en un lugar seco a una temperatura 15 y 30 °C.

*Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.

**LABORATORIOS BERNABÓ S.A.**

**Terrada 2346**

**C1416ARZ - CABA**

**Tel.: (011) 4501-3278/79**

**Director Técnico:** Vicente López González, Farmacéutico.

[www.laboratoriosbernabo.com](http://www.laboratoriosbernabo.com)



**Elaborado y/o acondicionado en**

(RN85) RN8, Colectora Pilar Sur N°3863, Esq. Brasil Tortuguitas, Partido de Malvinas Argentinas,  
Provincia de Buenos Aires.



LANDSMAN Gaston Lionel

firma  
Digital



CARPANI Luis Matias

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

firma  
Digital

## Proyecto de prospecto

### LIXATROM RIVAROXABÁN 10 mg Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta.

Industria Argentina

#### COMPOSICIÓN

LIXATROM

1 comprimido recubierto contiene 10,0 mg de Rivaroxabán.

Excipientes: Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Dioxido de silicio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Triacetina, Simeticona emulsionada, Óxido de hierro amarillo.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo. Código ATC: B01AF01

#### DATOS CLÍNICOS

##### Indicaciones

LIXATROM / Rivaroxabán está indicado para la prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

LIXATROM / Rivaroxabán está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### Acción farmacológica

El Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La activación del factor X para convertirse en factor Xa (FXa) por medio de las vías intrínseca y extrínseca desempeña una función fundamental en la cascada de la coagulación de la sangre. El FXa convierte directamente la protrombina en trombina por medio del complejo protrombinasa y, en última instancia, esta reacción lleva a la formación de coágulos de fibrina y a la activación de plaquetas por la trombina. Una molécula de FXa puede generar más de 1.000 moléculas de trombina debido a la naturaleza de amplificación de la cascada de la coagulación. Además, la

velocidad de reacción del FXa unido a la protrombinasa aumenta en 300.000 veces, en comparación con la del FXa libre y causa un estallido de generación de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden terminar el estallido amplificado de generación de trombina. En consecuencia, varias pruebas específicas y globales de coagulación son afectadas por el Rivaroxabán. En seres humanos se ha observado la inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.

### **Propiedades farmacodinámicas**

**Grupo farmacoterapéutico:** agente anti-trombótico

**Código ATC:** B01AX06

### **Efectos farmacodinámicos**

En humanos se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) es afectado por el Rivaroxabán de manera dependiente de la dosis, con una correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas (el valor de  $r$  es igual a 0,98) si se emplea Neoplastina para el análisis. Otros reactivos proporcionarían resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque la RIN (Razón Internacional Normalizada) sólo se ha calibrado y validado para el uso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante. En los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor, los percentilos 5/95 del TP (Neoplastina), de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido recubierto (es decir, en el momento del efecto máximo), variaron entre 13 y 25 segundos.

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinámica de Rivaroxabán en sujetos adultos sanos ( $n = 22$ ), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de PCC, un PCC de 3 factores (Factores II, IX y X) y un PCC de 4 factores (Factores II, VII, IX y X). El PCC de 3 factores redujo la media de los valores del TP de Neoplastina en, aproximadamente, 1.0 segundo dentro de los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3.5 segundos observadas con el PCC de 4 factores. En cambio, el PCC de 3 factores tuvo un efecto global más rápido y mayor en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena respecto del PCC de 4 factores. El tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa) y el HepTest<sup>®</sup> también están prolongados, de manera dependiente de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico del Rivaroxabán. La actividad anti-factor Xa también es afectada por el Rivaroxabán; sin embargo, no se dispone de un patrón para la calibración.

No es necesario vigilar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento clínico de rutina con LIXATROM<sup>®</sup> / Rivaroxabán.

## **Eficacia clínica y seguridad**

### ***Prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores.***

El programa clínico del Rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de Rivaroxabán para la prevención de los incidentes de Tromboembolismo Venoso (TEV), es decir, la Trombosis Venosa Profunda (TVP), proximal y distal, y la Embolia Pulmonar (EP) en los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. En estudios clínicos de fase III, a doble ciego, controlados y aleatorizados, el programa RECORD, se estudió a más de 9.500 pacientes (7.050 con cirugía de reemplazo total de la cadera y 2.531 con reemplazo total de rodilla).

El tratamiento con Rivaroxabán, a una dosis de 10 mg una vez al día, iniciado no antes de seis horas después de la intervención quirúrgica, se comparó con la enoxaparina, a una dosis de 40 mg una vez al día, iniciado 12 horas antes de la intervención.

En tres estudios de fase III (véase la Tabla 1), el Rivaroxabán redujo significativamente la tasa de incidentes de Tromboembolismo Venoso Total (cualquier TVP detectada venográficamente o sintomática, EP no mortal o muerte) e incidentes de Tromboembolismo Venoso Mayor (TVP proximal, EP no mortal y muerte relacionada con incidentes de TEV), los criterios principales y secundarios mayores pre-especificados de valoración de la eficacia. Además, en los tres estudios, la tasa de incidentes de Tromboembolismo Venoso sintomático (TVP sintomática, EP no mortal, muerte relacionada con incidentes de TEV) fue más baja en los pacientes tratados con Rivaroxabán, en comparación con los pacientes tratados con enoxaparina.

El principal criterio de valoración de la seguridad, la hemorragia mayor, mostró tasas comparables en los pacientes tratados con 10 mg de Rivaroxabán, en comparación con 40 mg de enoxaparina.

**Tabla 1. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios clínicos de fase III.**

Población del estudio	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
	4.541 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de la cadera	Enoxaparina 40 mg diarios 35 ± 4 días	P	Rivaroxabán 10 mg diarios 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg diarios 12 ± 2 días	p	2.509 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de la cadera	Rivaroxabán 10 mg diarios 12 ± 2 días	Enoxaparina 40 mg diarios 12 ± 2 días
<b>TEV total</b>	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
<b>Tasa de TEV mayor</b>	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
<b>TEV sintomático</b>	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
<b>Hemorragias mayores</b>	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

El análisis de los resultados agrupados de los ensayos clínicos de fase III corroboró los datos obtenidos en los estudios individuales en cuanto a la reducción del TEV total, TEV mayor y TEV sintomático con 10 mg de Rivaroxabán, una vez al día, en comparación con 40 mg de enoxaparina, una vez al día.

Además del programa RECORD de fase III, se realizó un estudio abierto de cohortes, de no intervención posterior a la autorización (XAMOS) en 17,413 pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla, para comparar Rivaroxabán con otros tipos de trombopprofilaxis farmacológica estándar en un entorno de la vida real. Se produjo TEV sintomático en 57 (0.6%) pacientes en el grupo del Rivaroxabán (n = 8,778) y en 88 (1.0%) pacientes en el grupo del estándar de atención (n = 8,635; HR 0.63; IC del 95% 0.43-0.91); población de seguridad. Se produjo sangrado mayor en 35 (0.4%) y 29 (0.3%) pacientes en los grupos de Rivaroxabán y del estándar de tratamiento (HR 1.10; IC del 95% 0.67-1.80). Este estudio de no intervención confirmó los resultados de eficacia y seguridad que se observaron en el programa RECORD.

Un subanálisis *post hoc* del estudio abierto de cohortes, de no intervención posterior a la autorización (XAMOS) incluyó 790 pacientes que se sometían a una cirugía relacionada con una fractura de miembros inferiores que recibían Rivaroxabán u otra trombopprofilaxis farmacológica estándar. Se produjo TEV sintomático en 2 (0.6%) pacientes en el grupo de Rivaroxabán (n = 350) y en 5 (1.1%) de los pacientes del grupo del estándar de tratamiento (n = 440; HR 0.51; IC del 95% 0.10-2.61; población de seguridad). Se produjo sangrado mayor en 1 (0.3%) y 2 (0.5%) de los pacientes en los grupos del Rivaroxabán y del estándar de atención (HR 0.97; IC del 95% 0.06-15.53). En este subanálisis, las incidencias de TEV y sangrado mayor en pacientes que se sometían a cirugía de los miembros inferiores relacionada con una fractura son comparables a las incidencias observadas en el programa RECORD en pacientes con reemplazo electivo de cadera y rodilla.

#### ***Tratamiento de la TVP, de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP***

El programa clínico de Rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de en el tratamiento inicial y continuado de la TVP aguda y de la EP y en la prevención de sus recurrencias.

En cuatro estudios clínicos de fase III, aleatorizados y controlados (EINSTEIN DVT, EINSTEIN EP, EINSTEIN EXTENSION y EINSTEIN CHOICE), se estudiaron más de 12.800 pacientes; adicionalmente, se realizó un análisis agrupado predefinido de los estudios EINSTEIN TVP, EINSTEIN EP. La duración combinada total del tratamiento en todos los estudios fue de 21 meses.

En el estudio EINSTEIN DVT, se estudiaron 3.449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de la TVP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP (se excluyeron los pacientes que

presentaban EP sintomática). La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, dependiendo del criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de la TVP aguda se administró Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas y a continuación, Rivaroxabán 20 mg una vez al día.

En el estudio EINSTEIN EP, se estudiaron 4.832 pacientes con EP aguda para el tratamiento de la EP y para la prevención de las recurrencias de TVP y EP. La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, en función del juicio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de EP aguda, se administró 15 mg de Rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. Esta pauta fue seguida por 20 mg de Rivaroxabán una vez al día.

En los estudios EINSTEIN TVP y EINSTEIN EP, el tratamiento comparador fue enoxaparina administrada durante al menos cinco días, en combinación con un antagonista de la vitamina K hasta que el TP/RIN estuviera en rango terapéutico ( $\geq 2,0$ ). El tratamiento se continuó con un antagonista de la vitamina K, con un ajuste de dosis para mantener los valores de TP/RIN dentro del rango terapéutico de 2,0 a 3,0.

En el estudio EINSTEIN EXTENSION para la prevención de la TVP recurrente o de la EP se estudiaron 1.197 pacientes con TVP o EP. El tratamiento tuvo una duración adicional de 6 o 12 meses en pacientes que previamente habían completado un periodo de 6 a 12 meses de tratamiento por TEV, en función del criterio clínico del investigador. Se comparó Rivaroxabán 20 mg una vez al día con placebo.

Los estudios EINSTEIN DVT, EP y EXTENSION usaron las mismas variables principales y secundarias predefinidas de eficacia. La variable principal de eficacia fue el TEV sintomático y recurrente, definido como la combinación de TVP recurrente o bien EP mortal o no mortal. La variable secundaria de eficacia se definió como la combinación de TVP recurrente, EP no mortal y mortalidad por todas las causas.

En el estudio EINSTEIN CHOICE, se estudiaron 3.396 pacientes con TVP y/o EP sintomática confirmada que completaron de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la prevención de la EP mortal o la TVP o EP sintomática, recurrente y no mortal. Se excluyeron del estudio a los pacientes con una indicación de anticoagulación continuada con dosificación terapéutica. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la fecha individual de aleatorización (mediana: 351 días). Se compararon Rivaroxabán 20 mg una vez al día y Rivaroxabán 10 mg una vez al día con 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día.

La variable principal de eficacia fue el TEV sintomático y recurrente, definido como la combinación de TVP recurrente o bien EP mortal o no mortal.

En el estudio EINSTEIN DVT (ver tabla 2) Rivaroxabán demostró ser no inferior a enoxaparina / antagonista de la vitamina K (AVK) para la variable principal de eficacia ( $p < 0,0001$  (prueba de no

inferioridad); cociente de riesgos (hazard ratio): 0,680 (0,443-1,042),  $p = 0,076$  (prueba de superioridad)). El beneficio clínico neto pre-especificado (variable principal de eficacia más episodios hemorrágicos mayores) mostró un cociente de riesgos (hazard ratio) de 0,67 ((IC 95%: 0,47-0,95), valor nominal de  $p = 0,027$ ) en favor de Rivaroxabán. Los valores del RIN estuvieron dentro del rango terapéutico un promedio del 60,3% del tiempo para una duración media del tratamiento de 189 días, y del 55,4%, 60,1% y 62,8% del tiempo en los grupos con una duración prevista del tratamiento de 3, 6, y 12 meses, respectivamente. En el grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK, no se observó una relación clara entre la media del TTR (tiempo dentro del rango objetivo de RIN entre 2,0-3,0) del centro en los terciles de igual tamaño y la incidencia de TEV recurrente ( $p = 0,932$  para la interacción). En el tercil más alto según el control del centro, el cociente de riesgos (hazard ratio) de Rivaroxabán con respecto a warfarina fue de 0,69 (IC 95%: 0,35-1,35).

Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante), así como la variable secundaria de seguridad (hemorragia mayor) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

**Tabla 2. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III EINSTEIN DVT**

Población del estudio	3.449 pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática	
Pauta de tratamiento y duración	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 o 12 meses N=1.731	Enoxaparina/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 o 12 meses N=1.718
TEV sintomático recurrente *	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP sintomática recurrente	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP sintomática recurrente	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP y TVP sintomática	1 (0,1%)	0
EP mortal/Muerte en la que no puede descartarse EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventos hemorrágicos mayores	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de Rivaroxabán 20 mg una vez al día.

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK.

\*  $p < 0,0001$  (no-inferioridad; cociente de riesgos (hazard ratio) pre-especificado de 2,0); cociente de riesgos (hazard ratio): 0,680 (0,443 – 1,042),  $p = 0,076$  (superioridad).

En el estudio EINSTEIN EP (ver tabla 3) Rivaroxabán demostró ser no inferior a la enoxaparina/AVK para la variable primaria de eficacia ( $p = 0,0026$  (prueba de no inferioridad); cociente de riesgos (hazard ratio): 1,123 (0,749-1,684)). El beneficio clínico neto pre-especificado (resultado de eficacia primaria más eventos de sangrado mayor) se reportó con un cociente de riesgos (hazard ratio) de 0,849 ((IC del 95%: 0,633 a 1,139), valor nominal de  $p = 0,275$ ). Los valores de RIN estuvieron dentro del rango terapéutico de una media de 63% del tiempo para la duración media del tratamiento de 215 días, y el 57%, 62% y 65% del tiempo en los grupos de duración prevista de tratamiento de 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK, no hubo una relación clara entre el nivel de la media TRT del centro (Tiempo en objetivo de RIN de 2,0-3,0) en los terciles de igual tamaño y la incidencia de la recurrencia de TEV ( $p = 0,082$  para la interacción). En el tercil superior de acuerdo con el centro, el cociente de riesgos (hazard ratio) con Rivaroxabán en comparación con warfarina fue 0,642 (IC 95%: 0,277 – 1,484). Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) fueron ligeramente inferiores en el grupo de tratamiento con Rivaroxabán (10,3% (249/2412) frente a las del grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). La incidencia de las variables secundarias de seguridad (eventos de sangrado mayor) fue inferior en el grupo de Rivaroxabán (1,1% (26/2412) comparado con la de enoxaparina/grupo AVK (2,2% (52/2405)), con un cociente de riesgos (hazard ratio) 0,493 (IC 95 %: 0,308-0,789).

**Tabla 3. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III EINSTEIN EP**

Población del estudio	4.832 pacientes con EP sintomática aguda	
Pauta de tratamiento y duración	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 o 12 meses N=2.419	Enoxaparina/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 o 12 meses N=2.413
TEV sintomático recurrente *	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP sintomática recurrente	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP sintomática recurrente	18 (0,7%)	17 (0,7%)

EP y TVP sintomática	0	2 ( $< 0,1\%$ )
EP mortal/Muerte en la que no puede descartarse EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Eventos hemorrágicos mayores	26 (1,1%)	52 (2,2%)

<sup>a)</sup> Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de Rivaroxabán 20 mg una vez al día.

<sup>b)</sup> Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK.

\*  $p < 0,0026$  (no-inferioridad; cociente de riesgos (hazard ratio) pre-especificado de 2,0); cociente de riesgos (hazard ratio): 1,123 (0,749 – 1,684).

Se realizó un análisis agrupado pre-especificado de los resultados de los estudios EINSTEIN DVT y EP (ver tabla 4).

**Tabla 4. Resultados de eficacia y seguridad del análisis agrupado de los estudios de fase III EINSTEIN DVT y EINSTEIN EP**

Población del estudio	8.281 pacientes con TVP sintomática aguda o EP	
Pauta de tratamiento y duración	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 o 12 meses N=4.150	Enoxaparina/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 o 12 meses N=4.131
TEV sintomático recurrente *	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP sintomática recurrente	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP sintomática recurrente	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP y TVP sintomática	1 ( $< 0,1\%$ )	2 ( $< 0,1\%$ )
EP mortal/Muerte en la que no puede descartarse EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Eventos hemorrágicos	40	72

mayores	(1,0%)	(1,7%)
---------	--------	--------

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de Rivaroxabán 20 mg una vez al día.

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK.

\*  $p < 0,0001$  (no-inferioridad; cociente de riesgos (hazard ratio) pre-especificado de 1,75); cociente de riesgos (hazard ratio): 0,886 (0,661 – 1,186).

En el estudio EINSTEIN EXTENSION (ver tabla 5), Rivaroxabán fue superior a placebo en cuanto a las variables principales y secundaria de eficacia. En cuanto a la variable principal de seguridad (hemorragia mayor) hubo una tasa de incidencia numéricamente superior no significativa en los pacientes tratados con Rivaroxabán 20 mg una vez al día, en comparación con placebo. La variable secundaria de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante) mostró unas tasas más altas en los pacientes tratados con Rivaroxabán 20 mg una vez al día, en comparación con placebo.

**Tabla 5. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III EINSTEIN EXTENSION**

Población del estudio	1.197 pacientes continuaron el tratamiento y la prevención del TEV recurrente	
Pauta de tratamiento	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 6 o 12 meses N=602	Placebo 6 o 12 meses N=594
TEV recurrente y sintomático *	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurrente y sintomática	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurrente y sintomática	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP mortal/Muerte en la que no se puede descartar EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Hemorragia mayor	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	23 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxabán 20 mg una vez al día.

\*  $p < 0,0001$  (superioridad), cociente de riesgos (hazard ratio): 0,185 (0,087-0,393).

En el estudio EINSTEIN CHOICE (ver tabla 6), Rivaroxabán 20 mg y 10 mg fueron superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico en cuanto a la variable principal de eficacia. La variable principal de seguridad (hemorragia mayor) fue similar en los pacientes tratados con Rivaroxabán 20 mg y 10 mg una vez al día, en comparación con 100 mg de ácido acetilsalicílico.

**Tabla 6. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III EINSTEIN CHOICE**

Población del estudio	3.396 pacientes continuaron la prevención del tromboembolismo		
Pauta del tratamiento	Rivaroxaban 20 mg una vez al día N=1.107	Rivaroxaban 10 mg una vez al día N=1.127	AAS 100 mg una vez al día N=1.131
Mediana de la duración del tratamiento [rango intercuartil]	349 [189-362] días	353 [190-362] días	350 [186-362] días
TEV sintomático recurrente	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP sintomática recurrente	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP sintomática recurrente	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV sintomático recurrente, IM, ictus o embolia sistémica no SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Hemorragia mayor	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV sintomático recurrente o hemorragia mayor (beneficio clínico neto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\*  $p < 0,001$  (superioridad) Rivaroxaban 20 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; HR=0,34 (0,20–0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (superioridad) Rivaroxaban 10 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; HR=0,26 (0,14–0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg una vez al día vs. AAS 100 mg una vez al día; HR=0,44 (0,27–0,71),  $p = 0,0009$  (nominal)

++ Rivaroxaban 10 mg una vez al día vs. AAS 100 mg una vez al día; HR=0,32 (0,18–0,55),  $p < 0,0001$  (nominal)

Además del programa de fase III EINSTEIN, se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes, no intervencionista, abierto (XALIA) con adjudicación central de resultados, incluyendo TEV recurrente, hemorragia mayor y muerte. Se reclutaron 5.142 pacientes con TVP aguda para evaluar la seguridad a largo plazo de Rivaroxabán, en comparación con el tratamiento anticoagulante de referencia, en condiciones de práctica clínica. Las tasas de hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por cualquier causa para Rivaroxabán fueron de 0,7%, 1,4% y 0,5% respectivamente. Se hallaron diferencias en las características iniciales de los pacientes, incluyendo edad, cáncer e insuficiencia renal. Se realizó un análisis predefinido utilizando el índice de propensión estratificado para ajustar las diferencias en las características iniciales medidas pero, a pesar de esto, la confusión residual puede influir en los resultados. Los cocientes de riesgos (hazard ratios) ajustados que compararon Rivaroxabán con el tratamiento de referencia para la hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por cualquier causa fueron de 0,77 (IC 95% 0,40-1,50), 0,91 (IC 95% 0,54-1,54) y 0,51 (IC 95% 0,24-1,07), respectivamente.

Estos resultados en condiciones de práctica clínica son consistentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

#### **Pacientes con un reemplazo valvular aórtico (TAVR) recientemente**

En un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado con activo, multicéntrico impulsado por eventos, estudio fase III GALILEO, 1644 pacientes fueron aleatorizados a una estrategia basada en Rivaroxabán o a una estrategia basada en antiplaquetarios, 1-7 días después de un reemplazo valvular aórtico transcatóter. Los pacientes con fibrilación atrial anterior o con una indicación continua de anticoagulantes orales, fueron excluidos.

El objetivo principal era evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento basado en Rivaroxabán (10 mg de Rivaroxabán una vez al día junto con 75-100 mg de ácido acetilsalicílico – ASA - una vez al día por 90 días, seguido de Rivaroxabán 10 mg una vez al día) comparado con el tratamiento estándar (clopidogrel 75 mg una vez al día junto con 75-100 mg de ASA una vez al día

por 90 días, seguido de ASA una vez al día). El estudio finalizó antes debido a un desbalance entre la muerte y eventos tromboembólicos.

En el análisis de intención de tratar (ITT) el punto final primario de eficacia, por ejemplo, muerte y eventos tromboembólicos, ocurrieron en 105 pacientes (9.8 de cada 100 pacientes por año) en la rama de Rivaroxabán, y en 78 pacientes (7.21 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR era de 1.35 (95% IC: 1.01; 1.81). En el análisis durante el tratamiento, el resultado primario de eficacia ocurrió en 68 pacientes (8.11 de cada 100 pacientes por año) en la rama de Rivaroxabán comparado con 63 (6.6 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR fue de 1.21 (95% IC: 0.86; 1.71).

En el análisis ITT el punto final primario de seguridad, por ejemplo, compuesto de sangrado potencialmente mortal, incapacitante o importante, ocurrieron en 46 pacientes (4.29 de cada 100 pacientes por año) en la rama de Rivaroxabán comparado con 31 (2.83 de cada 100 pacientes por año) en la rama de antiplaquetario; el HR fue de 1.50 (95% IC: 0.95; 2.37).

#### **Pacientes con alto riesgo de síndrome antifosfolípido triple positivo**

En un estudio multicéntrico de etiqueta abierta, aleatorizado, patrocinado por un investigador con adjudicación de criterio de valoración ciego, Rivaroxabán se comparó con warfarina en pacientes con un historial de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolípido y en alto riesgo de eventos tromboembólicos (positivos para las tres pruebas de antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpo anti-beta-2glicoproteína I). El ensayo se suspendió prematuramente después de reclutar a 120 pacientes debido a un exceso de eventos entre pacientes en el brazo de Rivaroxabán. El seguimiento medio fue 569 días. Se aleatorizaron cincuenta y nueve pacientes para recibir 20 mg de Rivaroxabán (15 mg de los pacientes con depuración de creatinina <50 ml/min) y 61 para recibir warfarina (INR 2.0-3.0). Ocurrieron eventos tromboembólicos en 12% de los pacientes aleatorizados para recibir Rivaroxabán (4 embolias isquémicas y 3 infartos de miocardio). No se reportaron eventos en los pacientes aleatorizados para recibir warfarina. Se presentó un sangrado grave en 4 pacientes (7%) del grupo de Rivaroxabán y 2 pacientes (3%) del grupo de warfarina.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

##### **Absorción y biodisponibilidad**

El Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de dos a cuatro horas después de tomar el comprimido recubierto.

La absorción oral de Rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100%) para la dosis del comprimido recubierto de 10 mg, con independencia de las condiciones de

ayuno/alimentos. La toma con alimento no afecta el ABC ni la  $C_{m\acute{a}x}$  de Rivaroxabán a la dosis de 10 mg. Los comprimidos de 10 mg de Rivaroxabán pueden tomarse con o sin alimentos (véase “posología y forma de administración”).

La variabilidad de las propiedades farmacocinéticas del Rivaroxabán es moderada con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30 y el 40%.

La absorción de Rivaroxabán depende del sitio de liberación del medicamento en el tubo digestivo. Se reportó una disminución del 29% y del 56% en el ABC y  $C_{m\acute{a}x}$  en comparación con el comprimido cuando se libera Rivaroxabán granulado en el intestino delgado proximal. La exposición disminuye adicionalmente si se libera el medicamento en la porción distal del intestino delgado o en el colon ascendente. Evítase la administración de Rivaroxabán distal al estómago ya que puede disminuir la absorción y la exposición correspondiente al medicamento.

La biodisponibilidad (ABC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) de 20 mg de Rivaroxabán administrados por vía oral como comprimido triturado y mezclado en puré de manzana o suspendido en agua y administrado por sonda nasogástrica y seguido de una comida líquida, fue comparable a la del comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible y proporcional a la dosis de Rivaroxabán, los resultados de biodisponibilidad de este estudio probablemente sean aplicables a dosis más bajas de Rivaroxabán.

### **Distribución**

En los seres humanos, la unión a las proteínas plasmáticas es alta, de aproximadamente el 92% al 95%, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, el  $V_{ss}$  es de aproximadamente 50 litros.

### **Metabolismo y eliminación**

De la dosis administrada de Rivaroxabán, aproximadamente 2/3 se eliminan por degradación metabólica, siendo la mitad eliminado renalmente y la otra mitad se elimina por vía fecal. El otro 1/3 de la dosis administrada se elimina por excreción directa renal como principio activo inalterado en la orina, principalmente por secreción renal activa.

El Rivaroxabán es metabolizado mediante el CYP3A4 y el CYP2J2 y por mecanismos independientes del CYP. Las principales localizaciones de la biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida.

A partir de investigaciones in vitro, se ha observado que el Rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

El Rivaroxabán no modificado es el compuesto más importante del plasma humano, y no hay presencia de metabolitos circulantes activos de importancia. Con una depuración sistémica de aproximadamente 10 L/h, el Rivaroxabán puede clasificarse como fármaco de depuración baja. La eliminación del Rivaroxabán del plasma se produjo con semividas terminales de 5 a 9 horas en personas jóvenes, y con semividas terminales de 11 a 13 horas en personas de edad avanzada.

### **Pacientes geriátricos**

Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas más altas que los pacientes más jóvenes, y los valores del ABC media fueron aproximadamente 1,5 veces más altos, principalmente debido a la disminución (aparente) de la depuración total y renal (véase “posología y forma de administración”).

### **Sexo**

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas entre los pacientes varones y las mujeres (véase “posología y forma de administración”).

### **Peso corporal**

Los extremos en el peso corporal (< 50 kg en comparación con > 120 kg) sólo tuvieron un efecto pequeño en las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (menos del 25%) (véase “posología y forma de administración”).

### **Niños y adolescentes**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección “Posología y forma de administración”).

### **Diferencias étnicas**

No se observaron diferencias étnicas entre pacientes de origen caucásico, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos en cuanto a la farmacocinética y farmacodinámica (ver sección “Posología y forma de administración”).

### **Insuficiencia hepática**

Se ha estudiado el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de Rivaroxabán en sujetos categorizados según la clasificación de Child Pugh, un procedimiento estándar en el desarrollo clínico. El objetivo original de la clasificación de Child Pugh es evaluar el pronóstico de la hepatopatía crónica, principalmente la cirrosis. En los pacientes a los que se pretende administrar anticoagulantes, el aspecto crítico de la insuficiencia hepática es la síntesis reducida de factores de la coagulación normal en el hígado. Debido a que este aspecto es reflejado sólo por una de las cinco determinaciones clínicas/bioquímicas que constituyen el sistema de clasificación de Child Pugh, el riesgo de hemorragia en pacientes no puede correlacionarse claramente con este

esquema de clasificación. Por tanto, la decisión de tratar a pacientes con un anticoagulante debe tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh.

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía conducente a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia. Los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) sólo presentaron cambios menores en las propiedades farmacocinéticas del Rivaroxabán (aumento de 1,2 veces del ABC del Rivaroxabán en promedio), lo que es casi comparable a su grupo control equiparado sano. No se observó ninguna diferencia de importancia en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.

En los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el ABC promedio del Rivaroxabán estaba aumentado significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos, debido a una depuración significativamente alterada del fármaco, lo que indica una enfermedad hepática significativa. El ABC libre aumentó 2,6 veces. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa. La inhibición de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 2,6 en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP también aumentó en un factor de 2,1. Los pacientes con disfunción insuficiencia moderada eran más sensibles a Rivaroxabán, dando lugar a una relación PK/PD más pronunciada entre la concentración y el TP.

No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (véase “posología y forma de administración” y “contraindicaciones”).

#### **Insuficiencia renal**

Hubo un aumento de la exposición del Rivaroxabán, que se correlacionó de manera inversa con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de la depuración de creatinina.

En las personas con insuficiencia renal leve (CrC de 80 a 50 mL/min), moderada (CrC <50 a 30 mL/min) o grave (CrC < 30 –15 mL/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (ABC) estuvieron aumentadas 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (véase “posología y forma de administración” y “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (véase “posología y forma de administración” y “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

En las personas con insuficiencia renal leve, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1,5; en la insuficiencia renal moderada, en un factor de 1,9, y en la insuficiencia renal grave, del 2,0, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó, respectivamente, en factores de 1,3, 2,2 y 2,4.

No hay datos de pacientes con CrC <15 mL/min.

No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min. Rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y depuración de creatinina de 15-30 mL/min (véase “posología y forma de administración” y “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Debido a la enfermedad subyacente, los pacientes con insuficiencia renal grave tienen un mayor riesgo de hemorragia y de trombosis.

#### **Administración concomitante de inductores potentes del CYP 3A4**

En un estudio de fase I, la administración concomitante de Rivaroxabán con el inductor potente del CYP 3A4 y la gp-P rifampicina dio lugar a una disminución aproximada de un 50% en el ABC media de Rivaroxabán, con disminución paralela en sus efectos farmacodinámicos. En un estudio de fase IIa, se estudió la FC/FD de un régimen de dosis adaptado de Rivaroxabán (30 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg dos veces al día) en 19 pacientes tratados por TVP o EP y quienes fueron medicados de forma concomitante con un inductor potente del CYP 3A4 y la gp-P (rifampicina o fenitoína). El régimen de dosis adaptado en estos pacientes condujo a una exposición y farmacodinámica similares, en comparación con pacientes tratados por TVP (15 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguido de 20 mg una vez al día) sin la administración concomitante de un inductor potente del CYP 3A4.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

La evaluación de los datos de seguridad no clínica no muestra riesgos especiales para el ser humano en estudios convencionales y adecuados de farmacología de la seguridad, toxicidad con dosis únicas y repetidas, genotoxicidad, fototoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción.

No se observó ninguna toxicidad específica de órganos del Rivaroxabán hasta la dosis más alta estudiada.

#### **Farmacología de seguridad**

Las funciones cardiovasculares, respiratorias y del sistema nervioso central no se vieron afectadas.

No se observó un potencial pro-arritmogénico.

No se observaron efectos clínicamente relevantes en relación con la motilidad gastrointestinal, la función hepática, la función renal y los niveles de glucosa en sangre.

#### **Toxicidad aguda y dosis repetidas**

El Rivaroxabán demostró toxicidad aguda baja en ratas y ratones.

El Rivaroxabán se investigó en estudios de dosis repetidas de hasta 6 meses en ratas y de hasta 12 meses en perros. En base al modo de acción farmacológico, no se pudo establecer un NOEL debido a los efectos en el tiempo de coagulación. Todo hallazgo adverso, excepto por una ligera reducción en el aumento de peso en ratas y en perros, se pudo relacionar con un efecto farmacológico exagerado del compuesto. En perros a niveles de exposición muy altos, se observaron hemorragias espontáneas graves. Los NOAEL posteriores a la exposición crónica son de 12.5 mg/kg en ratas y 5 mg/kg en perros.

### **Carcinogenia**

El Rivaroxabán se investigó hasta 60 mg/kg/día, alcanzando niveles de exposición similares a los de seres humanos (ratones) o hasta 3.6 veces más (ratas) que en seres humanos.

El Rivaroxabán no demostró potencial carcinogénico en ratas y ratones.

### **Toxicología reproductiva**

El Rivaroxabán se investigó en estudios de toxicidad en el desarrollo a niveles de exposición de hasta 14 veces (ratas) y hasta 33 veces (conejos) por encima de la exposición terapéutica en seres humanos. El perfil toxicológico se caracteriza principalmente por la toxicidad materna debido a efectos farmacodinámicos exagerados. Hasta la dosis más alta investigada, no se identificó ningún potencial teratogénico primario (*ver sección "Embarazo y lactancia"*).

La radioactividad relacionada con Rivaroxabán [<sup>14</sup>C] penetró la barrera placentaria en las ratas. En ninguno de los órganos y tejidos fetales, la exposición en términos de concentraciones máximas o ABC, excedió la exposición en la sangre materna. La exposición promedio en los fetos, en base a un ABC (0-24), alcanzó cerca del 20% de la exposición en la sangre materna. Las glándulas mamarias tuvieron un ABC aproximado equivalente en sangre, lo que indica la secreción de radioactividad en la leche (*ver sección "Embarazo y lactancia"*),

El Rivaroxabán no mostró un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina hasta 200 mg/kg (*ver sección "Embarazo y lactancia"*).

### **Lactancia**

El Rivaroxabán [<sup>14</sup>C] se administró oralmente a ratas Wistar lactantes (día 8 a 10 posparto), en forma de una dosis oral única de 3 mg/kg de peso corporal.

La radioactividad relacionada con Rivaroxabán [<sup>14</sup>C] se excretó en la leche de las ratas lactantes sólo en poca medida, en relación con la dosis administrada: La cantidad calculada de radioactividad excretada con la leche fue del 2.12% de la dosis materna dentro de las 32 horas posteriores a la administración (*ver sección "Embarazo y lactancia"*).

### **Genotoxicidad**

No se observó genotoxicidad en una prueba de detección de mutación genética en bacteria (prueba de Ames), ni en una prueba *in vitro* de aberraciones cromosómicas ni en una prueba *in vivo* del micronúcleo.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Forma de administración**

Vía oral.

Lixatrom / Rivaroxabán 10 mg comprimidos puede tomarse con o sin alimentos.

En pacientes que no puedan tragar comprimidos enteros, se puede triturar el comprimido de Lixatrom / Rivaroxabán y mezclar con agua o algún alimento blando como puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administración por vía oral.

El comprimido triturado de Lixatrom / Rivaroxabán se puede administrar por sonda nasogástrica. La colocación correcta de la sonda nasogástrica en el estómago se debe confirmar antes de administrar Lixatrom / Rivaroxabán. El comprimido triturado se debe administrar en un volumen pequeño de agua por la sonda nasogástrica, irrigándola posteriormente con agua para su vaciado en el estómago (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

### ***Prevención del TEV en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla***

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto de 10 mg, una vez al día.

La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de presentar tromboembolismo venoso, que es determinado por el tipo de cirugía ortopédica.

- Después de la cirugía mayor de cadera, los pacientes deben recibir tratamiento durante cinco semanas.
- Después de la cirugía mayor de rodilla, los pacientes deben recibir tratamiento durante dos semanas.

Lixatrom / Rivaroxabán puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis inicial deberá administrarse de 6 a 10 horas después del final de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

Si la dosis se omite, el paciente debe tomar 10 mg de Lixatrom / Rivaroxabán inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

### **Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP**

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de Lixatrom / Rivaroxabán 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Lixatrom / Rivaroxabán 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

	<b>Periodo</b>	<b>Programa de dosificación</b>	<b>Dosis total diaria</b>
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Lixatrom / Rivaroxabán para garantizar una toma de 30 mg de Lixatrom / Rivaroxabán al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Lixatrom / Rivaroxabán, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

Lixatrom / Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a una coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (véase “Propiedades farmacocinéticas”).

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (véase “contraindicaciones” y “Propiedades farmacocinéticas”).

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

Los limitados datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal grave indican que las concentraciones plasmáticas del Rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, Lixatrom / Rivaroxabán debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de Lixatrom / Rivaroxabán no se recomienda en pacientes con CrC: <15 mL/min (véase “Propiedades farmacocinéticas”, “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

- Para la prevención del TEV en los pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) (véase “Propiedades farmacocinéticas”).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de la creatinina de 50 a 80 ml/min) (véase “Propiedades farmacocinéticas”). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de la creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de la creatinina de 15 a 29 ml/min) se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se deberá considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP

y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico.

Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

#### **Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Lixatrom / Rivaroxabán**

En el caso de pacientes tratados por TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Lixatrom / Rivaroxabán cuando el valor del RIN sea  $\geq 2,5$ .

Cuando los pacientes cambien de AVK a Lixatrom / Rivaroxabán, los valores de RIN estarán falsamente elevados después de tomar Lixatrom / Rivaroxabán. El RIN no es válido para medir la actividad anticoagulante de Lixatrom / Rivaroxabán y, por tanto, no debe emplearse (véase "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

#### **Cambio de Lixatrom / Rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)**

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Lixatrom / Rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que Lixatrom / Rivaroxabán puede contribuir a un RIN elevado.

En los pacientes que cambian de Lixatrom / Rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el RIN sea  $\geq 2,0$ . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del RIN. Mientras que los pacientes están con Lixatrom / Rivaroxabán y AVK, el RIN no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de Lixatrom / Rivaroxabán). Después de discontinuar Lixatrom / Rivaroxabán, la determinación del RIN puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (véase "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

#### **Cambio de anticoagulantes parenterales a Lixatrom / Rivaroxabán**

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar Lixatrom / Rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (p. ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

#### **Cambio de Lixatrom / Rivaroxabán a anticoagulantes parenterales**

Suspender Lixatrom / Rivaroxabán y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de Lixatrom / Rivaroxabán.

#### **Niños y adolescentes**

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### **Pacientes geriátricos**

No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

#### **Sexo**

No se requiere ajustar la dosis en función del sexo (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

#### **Peso corporal**

No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (ver la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

#### **Diferencias étnicas**

No se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (véase “Propiedades farmacocinéticas”).

### **CONTRAINDICACIONES**

Lixatrom / Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes:

- con hipersensibilidad al Rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido recubierto (véase “composición”).
- con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal).
- con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (véase “propiedades farmacocinéticas”).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el Rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de Lixatrom / Rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo (véase “Embarazo y lactancia” y “Datos preclínicos sobre seguridad”).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lixatrom / Rivaroxabán en madres lactantes. Los datos en animales indican que el Rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, Lixatrom / Rivaroxabán sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (véase “Embarazo y lactancia” y “Datos preclínicos sobre seguridad”).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

La discontinuación temprana de cualquier anticoagulante oral, incluyendo Lixatrom / Rivaroxabán, en ausencia de una alternativa anticoagulante adecuada, incrementa el riesgo de eventos trombóticos. Si se discontinúa Lixatrom / Rivaroxabán por un motivo distinto al sangrado patológico o finalización del tratamiento, considere la posibilidad de cubrir con otro anticoagulante.

### **Medicación concomitante**

Lixatrom / Rivaroxabán no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej., ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP 3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2,6 veces) que puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia (véase “interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efectos sobre la exposición a Rivaroxabán y puede coadministrarse (véase “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

### **Insuficiencia renal**

Lixatrom / Rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr: <50-30 mL/min) que reciben comedicación que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de Rivaroxabán (véase “interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

En pacientes con insuficiencia renal grave (CICr: <30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1,6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, estos pacientes tienen un riesgo aumentado de hemorragia y trombosis.

Debido a datos clínicos limitados, Rivaroxabán debe usarse con precaución en pacientes con CICr: <30 -15 mL/min (véase “propiedades farmacocinéticas”).

No hay datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave (CICr: <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxabán en estos pacientes (véase “posología y forma de administración” y “propiedades farmacocinéticas”).

Los pacientes con disfunción renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones

hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento (véase “interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

#### **Cirugía de fractura de cadera**

Rivaroxabán no se ha estudiado en ensayos clínicos de intervención en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Hay datos clínicos limitados de un estudio de no intervención en pacientes sometidos a cirugía de los miembros inferiores relacionada con una fractura, como cirugía por fractura de cadera.

#### **Pacientes con prótesis valvulares cardíacas**

Rivaroxabán no está recomendado para trombopprofilaxis en pacientes que han tenido recientemente un reemplazo valvular aórtico transcatóter (TAVR) en base a la información obtenida de estudios clínicos controlados y aleatorizados, que compararon un régimen con Rivaroxabán y un régimen antiplaquetario.

La seguridad y eficacia de Rivaroxabán no ha sido estudiada en pacientes con otras prótesis valvulares cardíacas u otros procedimientos valvulares; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Rivaroxabán proporciona una anticoagulación adecuada en esta población.

#### **Pacientes con alto riesgo de síndrome antifosfolípídico triple positivo**

Rivaroxabán no está recomendado en pacientes con historial de trombosis que han sido diagnosticados con síndrome antifosfolípídico y son triple positivo persistentemente (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I) ya que el tratamiento con Rivaroxabán está asociado con un aumento en la tasa de eventos tromboembólicos recurrentes en comparación con los antagonistas de la vitamina K (VKA, Vitamin K Antagonists).

#### **Pacientes con EP hemodinámicamente inestable o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar**

Lixatrom / Rivaroxabán no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

### **Riesgo de hemorragia**

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Lixatrom / Rivaroxabán deben ser observados cuidadosamente para detectar cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Lixatrom / Rivaroxabán debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p.ej., epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes tratados con Rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina / hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento. Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con Rivaroxabán no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de Rivaroxabán mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a Rivaroxabán puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Lixatrom / Rivaroxabán, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un aumento del riesgo de hemorragia, p. ej.:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos,
- hipertensión arterial grave y no controlada,
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico);
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa,
- úlceras gastrointestinales recientes,
- retinopatía vascular,
- hemorragia intracraneal o intracerebral reciente,
- anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas,
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica,
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los Antiinflamatorios No Esteroides (AINES), ácido acetilsalicílico (AAS) y los inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad gastrointestinal ulcerosa (véase “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de la localización de la hemorragia.

#### **Prevención del TEV: Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)**

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para trombopprofilaxis.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia relacionado con el uso concomitante de Rivaroxabán y anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción espinal, considere el perfil farmacocinético de Rivaroxabán. La colocación o retiro de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto coagulante de Rivaroxabán se considera bajo.

Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración de Lixatrom / Rivaroxabán.

Lixatrom / Rivaroxabán deberá administrarse, como mínimo, seis horas después de la retirada del catéter.

Si se produce una punción traumática, la administración de Lixatrom / Rivaroxabán deberá retrasarse 24 horas.

### **Cirugía e intervenciones**

Si requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Lixatrom / Rivaroxabán 10 mg cuando menos 24 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de hemorragia contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con Lixatrom / Rivaroxabán tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Durante el tratamiento con anticoagulantes, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.

### **Mujeres en edad fértil**

Lixatrom / Rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

### **Prolongación del intervalo QTc.**

No se ha observado un efecto de prolongación del intervalo QTc con Rivaroxabán.

### **Información sobre los excipientes**

Dado que este medicamento contiene lactosa (27,90 mg de lactosa monohidrato por comprimido recubierto), los pacientes con problemas hereditarios y poco frecuentes de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (p. ej., deficiencia de lactasa de los lapones o mal absorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Lixatrom / Rivaroxabán (véase "Composición").

### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### **Interacciones farmacocinéticas**

El Rivaroxabán se depura principalmente por metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y la excreción renal del fármaco no modificado, en que intervienen los sistemas transportadores de P-glicoproteína (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).

### **Inhibición del CYP**

El Rivaroxabán no inhibe el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.

### **Inducción del CYP**

El Rivaroxabán no induce el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.

### **Efectos sobre el Rivaroxabán**

El uso concomitante de Rivaroxabán con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp puede llevar a una disminución de la depuración hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica.

La administración concomitante de Rivaroxabán con el ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,6 veces del ABC media del Rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento 1,7 veces de la  $C_{m\acute{a}x}$  media del Rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

La administración concomitante de Rivaroxabán con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,5 veces del ABC media del Rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces de la  $C_{m\acute{a}x}$  media del Rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

Por lo tanto, Rivaroxabán no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH (véase "advertencias y precauciones especiales de empleo").

La claritromicina (500 mg dos veces al día), considerada como inhibidora potente del CYP 3A4 e inhibidora moderada de la P-gp, ocasionó un aumento 1,5 veces del ABC media de Rivaroxabán y un aumento 1,4 veces de la  $C_{m\acute{a}x}$ . Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal de ABC y  $C_{m\acute{a}x}$ , se considera no relevante clínicamente.

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  medias del Rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la  $C_{m\acute{a}x}$ , y se considera clínicamente no relevante.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg, tres veces al día) produjo un aumento de 1.8 veces en el ABC media de Rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces en la  $C_{m\acute{a}x}$ , en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2.0 veces en el ABC media de

Rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces en la  $C_{m\acute{a}x}$ , en comparación con sujetos con función renal normal sin medicación concomitante.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado como inhibidor moderado del CYP 3A4, ocasionó un aumento 1,4 veces del ABC media de Rivaroxabán y un aumento 1,3 veces de la  $C_{m\acute{a}x}$  media. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del ABC y de la  $C_{m\acute{a}x}$  y se considera clínicamente no relevante (véase “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

La administración concomitante de Rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo una disminución aproximada del 50% del ABC media del Rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos.

El uso concomitante de Rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP 3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico) también puede causar una disminución de la concentración plasmática del Rivaroxabán. La disminución de las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán se considera clínicamente no importante en pacientes tratados con 10 mg de Rivaroxabán una vez al día para la prevención del TEV después de cirugías ortopédicas mayores en las extremidades inferiores.

#### **Ausencia demostrada de interacciones**

No se han demostrado interacciones farmacocinéticas mutuas entre el Rivaroxabán y el midazolam (sustrato del CYP 3A4), la digoxina (sustrato de la glucoproteína P) ni la atorvastatina (sustrato del CYP 3A4 y la P-gp).

La administración concomitante del inhibidor de la bomba de protones omeprazol, del antagonista de los receptores  $H_2$  ranitidina, del antiácido hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio, naproxeno, clopidogrel o enoxaparina no afectó la biodisponibilidad ni la farmacocinética de Rivaroxabán.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró Rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

#### **Interacciones farmacodinámicas**

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con Rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas del Rivaroxabán (véase “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

No se ha observado ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangría después de la administración concomitante de 15 mg de Rivaroxabán y 500 mg de naproxeno. No obstante,

puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada (véase “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, y después, dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con 15 mg de Rivaroxabán, pero se observó un aumento pertinente de los tiempos de sangría en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, ni las concentraciones de P-selectina ni de los receptores GPIIb/IIIa (véase “advertencias y precauciones especiales de empleo”).

El cambio de los pacientes de warfarina (RIN 2,0 a 3,0) a Rivaroxabán o de Rivaroxabán a warfarina (RIN 2,0 a 3,0) aumentó el tiempo de protrombina/RIN (Neoplastina) más que aditivamente (pueden observarse valores individuales de RIN de hasta 12), mientras que fueron aditivos los efectos sobre TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena.

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de Rivaroxabán durante el periodo de conversión, pueden utilizarse la actividad anti-factor Xa, el PiCT y HepTest®, pues estas pruebas no se afectaron por la warfarina. A partir del día 4 en adelante, después de interrumpir la warfarina, todas las pruebas (incluyendo el TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y el PET) reflejaron sólo el efecto de Rivaroxabán (véase “posología y forma de administración”).

Si se desea analizar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el periodo de conversión, puede utilizarse la determinación de la RIN a la  $C_{\text{mínima}}$  de Rivaroxabán (24 horas después de la toma previa de Rivaroxabán), pues esta prueba es mínimamente afectada por Rivaroxabán en este intervalo temporal.

No se observó interacción farmacocinética entre la warfarina y Rivaroxabán.

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de Rivaroxabán, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricas más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

### **Alimentos y productos lácteos**

10 mg de Lixatrom / Rivaroxabán pueden tomarse con o sin alimentos (véase “Propiedades farmacocinéticas”).

### **Interacciones con parámetros de laboratorio**

Las pruebas de los parámetros de la coagulación (TP, TTPa, Hep Test®) se afectan de la manera esperada por el modo de acción de Rivaroxabán.

## **Embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que Rivaroxabán atraviesa la placenta, Rivaroxabán está contraindicado en el embarazo (véase “contraindicaciones” y “Datos preclínicos sobre seguridad”). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en mujeres embarazadas.

En ratas y conejos, el Rivaroxabán demostró una toxicidad materna pronunciada, con alteraciones placentarias relacionadas con su modo de acción farmacológico (p. ej., complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción (véase “Datos preclínicos sobre seguridad”). No se ha identificado ningún potencial teratógeno primario.

### **Mujeres en edad fértil/Anticoncepción**

Rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

### **Lactancia**

Lixatrom / Rivaroxabán sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (véase “contraindicaciones” y “Datos preclínicos sobre seguridad”). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en madres lactantes. En las ratas, el Rivaroxabán se secreta por la leche materna.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas**

Se han notificado síncope y mareos, que pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas (véase “eventos adversos”). Los pacientes que experimenten estos Eventos Adversos no deben conducir ni utilizar máquinas.

## **EVENTOS ADVERSOS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

Se ha evaluado la seguridad de Rivaroxabán en trece estudios de fase III, que incluyeron 53.103 pacientes expuestos a Rivaroxabán (ver tabla 7).

**Tabla 7. Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios de fase III.**

<b>Indicación</b>	<b>Número de pacientes *</b>	<b>Dosis total diaria</b>	<b>Duración máxima del tratamiento</b>
-------------------	------------------------------	---------------------------	----------------------------------------

Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de sus recurrencias	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, en combinación con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular y prevención de isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP),	18.244	5 mg en combinación con AAS de 100 mg o sólo 10 mg	47 meses

\* Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de Rivaroxabán.

**Tabla 8. Tasas de acontecimientos de hemorragias y anemia en los pacientes expuestos a Rivaroxabán en los estudios de fase III finalizados**

<b>Indicación</b>	<b>Cualquier hemorragia</b>	<b>Anemia</b>
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes enfermos medicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Prevención del ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-año	2,5 por 100 pacientes-año
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-año	1,4 por 100 pacientes-año
Prevención de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte cardiovascular y prevención de isquemia aguda de extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP).	6,7 por 100 pacientes-año	0,15 por 100 años paciente-año

\*Se aplicó un enfoque selectivo previamente especificado para la recopilación de eventos adversos.

### Lista tabulada de eventos adversos

Las frecuencias de los EA notificadas con Rivaroxabán se resumen en la siguiente tabla. Dentro de cada intervalo de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

**Tabla 9. Todos los eventos adversos al fármaco, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET AF, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS, EINSTEIN (DVT/PE/EXTENSION/CHOICE) y COMPASS\*)**

Clasificación de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) <sup>A</sup>	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)		
Trastornos gastrointestinales	hemorragia gingival Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal) Dolores abdominales y gastrointestinales Dispepsia Náuseas Estreñimiento <sup>A</sup> Diarrea Vómitos <sup>A</sup>	Sequedad de la boca	

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fiebre <sup>A</sup> Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga, astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado <sup>A</sup>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Insuficiencia hepática	Ictericia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Dermatitis alérgica Reacción alérgica	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	Hemorragia post procedimiento (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida) Contusión	Secreción de la herida <sup>A</sup>	
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de las transaminasas	Aumento de la lipasa <sup>A</sup> Aumento de la amilasa <sup>A</sup> Aumento de la bilirrubina Aumento de la LDH <sup>A</sup> Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre <sup>A</sup> Aumento de la GGT <sup>A</sup>	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
<b>Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos</b>	Dolor en las extremidades <sup>A</sup>	Hemartrosis	Hemorragia muscular
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos Cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal Síncope	

<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia <sup>B)</sup> Disfunción renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre) <sup>A</sup>		
<b>Trastornos del tracto respiratorio</b>	Epistaxis Hemoptisis		
<b>Trastornos de la piel y del tejido Subcutáneo</b>	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria	
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipotensión Hematoma		

<sup>A</sup> observado después de cirugía ortopédica mayor en las extremidades inferiores

<sup>B</sup> observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años\*Se aplicó un enfoque selectivo previamente especificado para recopilación de eventos adversos. Como la incidencia de reacciones adversas a la droga (RAD) no aumentó y no se identificaron nuevos RAD, los datos del estudio COMPASS no se incluyeron para el cálculo de frecuencia en esta tabla.

### Eventos Adversos de otros ensayos clínicos

Los siguientes eventos adversos se han reportado después de la comercialización en asociación temporal con el uso de Rivaroxabán. La frecuencia de estos eventos adversos reportados a partir de la experiencia posterior a la comercialización no se puede estimar.

Alteraciones del sistema inmunológico: angioedema y edema alérgico (en los ensayos combinados de fase III, estos eventos fueron poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ )).

Alteraciones hepatobiliares: Colestasis, Hepatitis (incluyendo lesión hepática) (en los ensayos fase III combinados, éstos eventos fueron raros ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ )).

Trastornos linfáticos y sanguíneos: Trombocitopenia (en los ensayos de fase III combinados, estos eventos fueron poco comunes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ )).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas ni otros eventos adversos. Debido a la absorción limitada, es de esperar un efecto techo sin incremento adicional en la exposición plasmática promedio a dosis supraterapéuticas de 50 mg o superiores.

No hay disponible ningún antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán. Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por Rivaroxabán. Debido a la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que el Rivaroxabán sea dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

### **Tratamiento de hemorragias**

Si se presenta una complicación hemorrágica en un paciente que recibe Rivaroxabán, la próxima administración debe retrasarse o el tratamiento debe suspenderse, según sea necesario.

El Rivaroxabán tiene una semivida de aproximadamente 5 a 13 horas. El tratamiento debe individualizarse en función de la gravedad y localización de la hemorragia.

Puede realizarse el tratamiento sintomático adecuado, según sea necesario, p. ej., compresión mecánica (p. ej., para la epistaxis grave) hemostasia, quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

Si la hemorragia no puede controlarse por las medidas anteriores, puede considerarse la administración de un agente reversor procoagulante específico, como Concentrado de Complejo de Protrombina (CCP), Concentrado de Complejo de Protrombina Activada (CCPA) o factor VIIa recombinante (rF VIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en las personas que reciben Rivaroxabán.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del Rivaroxabán.

Hay experiencia limitada con el ácido tranexámico y no hay experiencia con el ácido aminocaproico y la aprotinina en las personas que reciben Rivaroxabán. No hay ni justificación científica para el beneficio ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en personas que reciben Rivaroxabán.

#### **INCOMPATIBILIDADES**

No conocidas a la fecha.

#### **PRESENTACIÓN**

LIXATROM: envases con 10, 20, 30, 40, 50, 60 100 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

**Mantener este y todos los medicamentos lejos del alcance de los niños.**

Conservar los comprimidos recubiertos en el envase original.

Conservar en lugar seco a una temperatura entre 15 y 30 °C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.

#### **LABORATORIOS BERNABÓ S.A.**

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: (011) 4501-3278/79

**Director Técnico:** Vicente López González, Farmacéutico.

[www.laboratoriosbernabo.com](http://www.laboratoriosbernabo.com)



#### **Elaborado y/o acondicionado en**

(RN85) RN8, Colectora Pilar Sur N°3863, Esq. Brasil Tortuguitas, Partido de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires.



LANDSMAN Gaston Lionel

firma  
Digital



CARPANI Luis Matias

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

ma  
Digital

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### LIXATROM

RIVAROXABÁN 15 mg – 20 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna otra duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si sus signos de enfermedad son los mismos que los suyos.
- Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto

1. ¿QUÉ ES LIXATROM / RIVAROXABÁN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
2. ¿QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR LIXATROM / RIVAROXABÁN?
3. ¿CÓMO TOMAR LIXATROM / RIVAROXABÁN?
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE LIXATROM / RIVAROXABÁN
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Lixatrom / Rivaroxabán 15 mg comprimido recubierto

Lixatrom / Rivaroxabán 20 mg comprimido recubierto

#### 1. ¿QUÉ ES LIXATROM / RIVAROXABÁN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Lixatrom contiene la sustancia activa Rivaroxabán y se utiliza en adultos para:

- prevenir coágulos de sangre en el cerebro (*accidente cerebrovascular*) o en otros vasos sanguíneos en el cuerpo si usted tiene una forma de ritmo cardíaco irregular llamada *fibrilación auricular no valvular*.
- tratar coágulos de sangre en las venas de las piernas (*trombosis venosa profunda*) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir la reaparición de coágulos de sangre en las venas de las piernas y/o en los pulmones.

Lixatrom / Rivaroxabán pertenece a un grupo de medicamentos llamados *agentes antitrombóticos*. Actúa bloqueando un factor de la coagulación de la sangre (factor Xa) y reduce así la tendencia de la sangre a formar coágulos.

## 2. ¿QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR LIXATROM / RIVAROXABÁN?

### No tome Lixatrom / Rivaroxabán

- si es alérgico (hipersensibilidad) a Rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes de Lixatrom / Rivaroxabán. Los componentes se enumeran al final de este prospecto
- si está sangrando de forma excesiva
- si tiene una enfermedad o problemas en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de un sangrado grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia en el cerebro o una intervención quirúrgica reciente en el cerebro o en los ojos)
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p.ej., warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras se le esté administrando heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya
- si tiene una enfermedad del hígado lo que ocasiona un riesgo aumentado de hemorragia
- si está embarazada o en periodo de lactancia

No tome Lixatrom / Rivaroxabán e informe a su médico si alguna de estas circunstancias le afecta.

### Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con Lixatrom / Rivaroxabán

- si tiene un riesgo aumentado de hemorragia, como podría ser el caso en situaciones como las siguientes:
  - insuficiencia renal grave, ya que el funcionamiento de los riñones puede afectar a la cantidad de medicamento que actúa en el organismo
  - si está tomando otros medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre (por ejemplo, warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), cuando cambie a otro tratamiento anticoagulante o mientras reciba heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya
  - trastornos hemorrágicos
  - presión sanguínea muy alta, no controlada con tratamiento médico
  - enfermedades del estómago o del intestino que puedan causar una hemorragia, como por ejemplo, inflamación intestinal o del estómago, inflamación del esófago (garganta), por ejemplo, debido a la enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad en la que el ácido del estómago asciende hacia arriba en el esófago)
  - úlcera activa o una úlcera reciente de estómago o intestino
  - retinopatía (un problema con los vasos sanguíneos en el fondo de los ojos)
  - bronquiectasia (una enfermedad pulmonar en la que sus bronquios se ensanchan y llenan de pus) o hemorragia previa en los pulmones
- si tiene una válvula cardíaca protésica
- si su médico le ha diagnosticado una forma severa de síndrome antifosfolipídico, una enfermedad que puede causar coágulos de sangre.

Informe a su médico antes de tomar Lixatrom / Rivaroxabán si alguna de estas circunstancias le afecta. Su médico puede decidir si debe ser tratado con Lixatrom / Rivaroxabán o si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

No se recomienda Lixatrom / Rivaroxabán si su médico determina que su presión arterial es inestable o se planea otro tratamiento o procedimiento quirúrgico para retirar el coágulo sanguíneo de los pulmones.

### **Niños y adolescentes**

Lixatrom / Rivaroxabán no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay suficiente información sobre su uso en niños y adolescentes.

### **Si va a ser sometido a una intervención quirúrgica:**

- es muy importante tomar Lixatrom / Rivaroxabán antes y después de la operación, exactamente en los tiempos prescritos por su médico.

Si su intervención quirúrgica implica la colocación de un catéter o una inyección en la columna vertebral (por ej. para una anestesia epidural o espinal o para reducir el dolor):

- es muy importante que tome Lixatrom / Rivaroxabán antes y después de la inyección o el retiro del catéter exactamente a las horas que le indicó su médico.
- avísele de inmediato a su médico si siente entumecimiento o debilidad en las piernas, o si tiene problemas intestinales o de vejiga después de terminada la anestesia, porque se requiere una atención urgente.

### **Otros medicamentos y Lixatrom / Rivaroxabán**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si está tomando:

- algunos medicamentos contra infecciones por hongos (p. ej. ketoconazol), a menos que sólo se apliquen sobre la piel
- algunos medicamentos antivirales contra el VIH/SIDA (p. ej., ritonavir)
- otros medicamentos para reducir la coagulación sanguínea (p. ej., enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K como la warfarina y el acenocumarol)
- medicamentos antiinflamatorios y para aliviar el dolor (p. ej. Naproxeno, diclofenac o ácido acetilsalicílico)
- algunos medicamentos para tratar la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN))

Informe a su médico antes de tomar Lixatrom / Rivaroxabán, ya que el efecto de Lixatrom / Rivaroxabán puede aumentar. Su médico decidirá si debe ser tratado con Lixatrom / Rivaroxabán y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Si su médico piensa que usted tiene un riesgo aumentado de padecer úlceras de estómago o intestino, él también puede utilizar un tratamiento antiulceroso preventivo.

#### **Si está tomando:**

- algunos medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- hierba de San Juan, un producto a base de plantas para tratar la depresión
- rifampicina, un antibiótico

Informe a su médico antes de tomar Lixatrom / Rivaroxabán, pues el efecto de Lixatrom / Rivaroxabán puede reducirse. Su médico decidirá si debe ser tratado con Lixatrom / Rivaroxabán y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Durante el tratamiento con Lixatrom / Rivaroxabán u otro agente antitrombótico, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.

#### **Lixatrom / Rivaroxabán con alimentos y bebidas**

Lixatrom / Rivaroxabán 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia no tome Lixatrom / Rivaroxabán. Si existe la posibilidad de quedar embarazada, utilice un anticonceptivo seguro mientras está tomando Lixatrom / Rivaroxabán. Si quedara embarazada mientras está tomando Lixatrom / Rivaroxabán, comuníquelo inmediatamente a su médico, quien decidirá cómo será tratada.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Lixatrom / Rivaroxabán puede causar eventos adversos como mareos (frecuencia: común) o desmayo (frecuencia: poco común) (ver "Posibles eventos adversos"). No deberá conducir ni utilizar máquinas si está afectado por estos síntomas.

#### **Información importante sobre algunos de los componentes de Lixatrom / Rivaroxabán**

Lixatrom / Rivaroxabán contiene lactosa. Si su médico le ha comunicado que tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte a su médico antes de tomar Lixatrom / Rivaroxabán.

Este medicamento es libre de gluten.

### **3. ¿CÓMO TOMAR LIXATROM / RIVAROXABÁN?**

Tome siempre Lixatrom / Rivaroxabán exactamente como le ha indicado su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

#### **Cuánto tomar**

- Para prevenir coágulos de sangre en el cerebro (*accidente cerebrovascular*) y en otros vasos sanguíneos en el cuerpo:

La dosis normal es de un comprimido de 20 mg una vez al día.

La dosis puede reducirse a un comprimido de 15 mg una vez al día, si sus riñones no funcionan adecuadamente.

Si necesita que le realicen un procedimiento para tratar los vasos sanguíneos bloqueados en su corazón (llamado intervención coronaria percutánea – ICP con una inserción de un stent), existe evidencia limitada de reducir la dosis a un comprimido de Lixatrom / Rivaroxabán 15 mg una vez al día (o a un comprimido de Lixatrom / Rivaroxabán 10 mg una vez al día en caso de que sus riñones no funcionen adecuadamente) además de un medicamento antiagregante como clopidogrel.

- Para tratar coágulos de sangre en las venas de los miembros inferiores y en las venas de los pulmones, y para prevenir la reaparición de coágulos de sangre:

La dosis normal es de un comprimido de 15 mg dos veces al día durante las 3 primeras semanas. Para el tratamiento después de 3 semanas, la dosis normal es de un comprimido de 20 mg una vez al día.

Después de por lo menos 6 meses de tratamiento de los coágulos de sangre, su médico tal vez decida continuar el tratamiento con un comprimido de 10 mg una vez al día o un comprimido de 20 mg una vez al día.

Si padece problemas en los riñones y toma un comprimido de Lixatrom / Rivaroxabán 20 mg una vez al día, su médico podría decidir reducirle la dosis del tratamiento a un comprimido de Lixatrom / Rivaroxabán 15 mg una vez al día pasadas 3 semanas si el riesgo de sangrado es superior al riesgo de tener otro coágulo de sangre.

Tragar el/los comprimido(s) preferiblemente con agua.

Lixatrom / Rivaroxabán tiene que tomarse con alimentos.

El comprimido de Lixatrom / Rivaroxabán se puede triturar y mezclar con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de ingerirlo. Esta mezcla debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

Si fuese necesario, su médico podría administrarle también los comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán triturados mediante una sonda gástrica.

### **Cuándo tomar Lixatrom / Rivaroxabán**

Tome el/los comprimido(s) cada día hasta que su médico le diga que no siga tomando.

Intente tomar el/los comprimido(s) a la misma hora del día, para ayudarlo a recordarlo.

Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

- Para prevenir coágulos en el cerebro (accidente cerebrovascular o derrame cerebral) y en otros vasos sanguíneos en el cuerpo

Si su ritmo cardíaco necesita ser restaurado por medio de un procedimiento llamado cardioversión, tome Lixatrom / Rivaroxabán cuando su doctor se lo indique.

### **Si toma más Lixatrom / Rivaroxabán del que debiera**

La toma de demasiados comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán aumenta el riesgo de hemorragia.

**Contacte inmediatamente con su médico** si ha tomado demasiados comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

#### **Si ha olvidado tomar Lixatrom / Rivaroxabán**

- Si está tomando un comprimido de 20 mg o un comprimido de 15 mg al día y ha olvidado una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome más de un comprimido en un solo día para compensar una dosis olvidada. Tome el próximo comprimido el día siguiente y luego siga tomando un comprimido una vez al día.
- Si está tomando un comprimido de 15 mg dos veces al día y ha olvidado una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome más de dos comprimidos de 15 mg en un solo día. Si ha olvidado tomar una dosis, puede tomar dos comprimidos de 15 mg al mismo tiempo, para tomar un total de dos comprimidos (30 mg) en un día. El día siguiente debe seguir tomando un comprimido de 15 mg dos veces al día.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Lixatrom / Rivaroxabán**

No interrumpa la toma de Lixatrom / Rivaroxabán sin consultar antes con su médico, pues Lixatrom / Rivaroxabán trata y previene afecciones graves.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

#### **4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Lixatrom / Rivaroxabán puede causar eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Como otros medicamentos similares (antitrombóticos), Lixatrom / Rivaroxabán puede causar hemorragias que pueden ser potencialmente mortales. Una hemorragia excesiva puede causar una caída repentina de su presión arterial (shock). En algunos casos estas hemorragias podrían no ser evidentes.

#### **Posibles efectos secundarios que podrían ser signos de sangrado:**

Informe a su médico inmediatamente, si tiene alguno de los eventos adversos siguientes:

- hemorragia prolongada o excesiva
- debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, cefalea, hinchazón inexplicada, dificultad al respirar, choque inexplicado y angina de pecho (dolor torácico), que pueden ser signos de sangrado.

Su médico puede decidir tenerle bajo observación más estrecha o cambiar la forma de ser tratado.

#### **Posibles efectos secundarios que podrían ser signos de reacción cutánea grave:**

Informe a su médico inmediatamente, si experimenta reacciones en la piel tales como:

- erupciones cutáneas intensas que se extienden, ampollas o lesiones en las mucosas, p.ej., en la boca o en los ojos (síndrome de Stevens-Johnson / necrosis epidérmica tóxica). La frecuencia de este efecto adverso es muy rara (hasta 1 de cada 10.000)
- reacción a medicamentos que causa erupción, fiebre, inflamación de los órganos internos, anormalidades hematológicas y enfermedad sistémica (síndrome DRESS). La frecuencia de este efecto adverso es muy rara (hasta 1 de cada 10.000).

**Posibles efectos adversos que pueden ser signos de reacción alérgica grave.**

Informe a su médico inmediatamente, si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta; dificultad para tragar; ronchas y dificultad para respirar; bajada repentina de la presión arterial. Las frecuencias de estos efectos adversos son muy raras (reacciones anafilácticas, que incluyen shock anafiláctico; pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) y poco frecuentes (angioedema y edema alérgico; pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Se ha reportado de Lixatrom / Rivaroxabán que pueden presentarse los siguientes eventos adversos:

**Frecuentes:** podrían afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- hemorragia en el estómago o intestino, hemorragia urogenital (incluyendo sangre en la orina y hemorragia menstrual abundante), hemorragia nasal, hemorragia en las encías
- hemorragia en los ojos (incluyendo hemorragia en el blanco de los ojos)
- hematoma, moretón (hemorragia dentro del tejido o en una cavidad del cuerpo)
- hemorragia después de una operación
- hemorragia de la piel o debajo de la piel
- hinchazón en las extremidades
- dolor en las extremidades
- fiebre
- reducción del recuento de glóbulos rojos que pueden hacer que su piel se vea pálida y causar debilidad o falta de aliento
- dolor de estómago, indigestión, sensación de náuseas o vómitos, estreñimiento, diarrea
- función alterada de los riñones (que podría identificarse en pruebas que le realice su médico)
- presión arterial baja (los síntomas podrían consistir en sentirse mareado o desvanecerse al ponerse de pie)
- debilidad, cansancio (disminución general de energía y fuerza), cefalea, desmayo
- erupción cutánea, picor de la piel
- los análisis de sangre pueden presentar un aumento de algunas enzimas hepáticas
- tos con sangre

**Poco frecuentes:** podrían afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- hemorragia en el cerebro o dentro del cráneo

- hemorragia en una articulación que causa dolor e hinchazón
- exudación de sangre o líquido de la herida quirúrgica
- sensación de malestar
- sequedad de boca
- reacciones alérgicas, incluyendo reacciones alérgicas cutáneas
- urticaria
- función alterada del hígado (podría identificarse en pruebas que le realice su médico)
- los análisis de sangre pueden presentar un aumento de la bilirrubina, de algunas enzimas hepáticas o pancreáticas o del número de plaquetas
- aumento de la frecuencia cardíaca
- desmayo

**Raros:** podrían afectar hasta a 1 de cada 1000 personas

- hemorragia en un músculo
- pseudoaneurisma (colección de sangre (hematoma) después de una complicación en un procedimiento cardíaco en el que un catéter es insertado para tratar la estrechez de las arterias coronarias
- hinchazón localizada
- ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos)

**Frecuencia desconocida:** no puede estimarse de los datos disponibles

- síndrome compartimental después de un sangrado (aumento de la presión dentro de los músculos de las piernas o los brazos después de una hemorragia, que causa dolor, hinchazón, alteración de la sensibilidad, entumecimiento o parálisis)
- insuficiencia renal después de una hemorragia grave

Después de la autorización de comercialización, se ha informado de los efectos secundarios siguientes:

- Angioedema y edema alérgico (hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta).
- Colestasis (disminución de flujo biliar), Hepatitis incl. lesión hepatocelular (hígado inflamado incl. lesión hepática).
- Trombocitopenia (bajo número de plaquetas, que son células que ayudan a la coagulación sanguínea).

**Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.**

## 5. CONSERVACIÓN DE LIXATROM / RIVAROXABÁN

Mantener Lixatrom / Rivaroxabán fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Lixatrom / Rivaroxabán después de la fecha de caducidad indicada en la caja y en cada blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente. Conservar en un lugar seco a una temperatura entre 15 y 30 °C.

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

### Qué contiene Lixatrom / Rivaroxabán 15 mg

- El principio activo es Rivaroxabán. Cada comprimido contiene 15 mg de Rivaroxabán.

Los otros componentes son:

Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Dióxido de silicio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Triacetina, Simeticona emulsionada, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo

Lixatrom / Rivaroxabán 15 mg: comprimidos recubiertos color rosa salmón, caras cóncavas lisas

### Qué contiene Lixatrom / Rivaroxabán 20 mg

- El principio activo es Rivaroxabán. Cada comprimido contiene 20 mg de Rivaroxabán.

Los otros componentes son:

Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Dióxido de silicio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Triacetina, Simeticona emulsionada, Óxido de hierro rojo.

Lixatrom / Rivaroxabán 20 mg: comprimidos recubiertos color rojo, caras cóncavas lisas

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.

**LABORATORIOS BERNABÓ S.A.**

**Terrada 2346**

**C1416ARZ - CABA**

**Tel.: (011) 4501-3278/79**

**Director Técnico:** Vicente López González, Farmacéutico.

[www.laboratoriosbernabo.com](http://www.laboratoriosbernabo.com)



### Elaborado y/o acondicionado en

(RN85) RN8, Colectora Pilar Sur N°3863, Esq. Brasil Tortuguitas, Partido de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234



LANDSMAN Gaston Lionel

firma  
Digital



CARPANI Luis Matias

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

firma  
Digital

## INFORMACIÓN AL PACIENTE

### LIXATROM

#### RIVAROXABÁN 10 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna otra duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si sus signos de enfermedad son los mismos que los suyos.
- Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **¿Qué encontrará en este prospecto?**

1. ¿QUÉ ES LIXATROM Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR LIXATROM?
3. ¿CÓMO TOMAR LIXATROM?
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE LIXATROM
6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN

Lixatrom 10 mg comprimidos recubiertos

El principio activo es Rivaroxabán.

#### **1. ¿QUÉ ES LIXATROM Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

Los comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán 10 mg contienen la sustancia activa Rivaroxabán y se usan para:

- Prevenir la formación de coágulos sanguíneos en las venas después de una operación importante en las extremidades inferiores. Por ejemplo, ésta pudiera ser una operación en la cadera o rodilla. Su médico le ha prescrito este medicamento porque después de una operación usted tiene un riesgo aumentado de padecer coágulos sanguíneos.
- Tratar los coágulos sanguíneos en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y en los vasos sanguíneos de los pulmones (embolia pulmonar), y para prevenir que estos

coágulos de sangre vuelvan a aparecer en los vasos sanguíneos de las piernas y/o de los pulmones.

Lixatrom / Rivaroxabán pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antitrombóticos. Actúa bloqueando un factor de la coagulación de la sangre (factor Xa) y reduce así la tendencia de la sangre a formar coágulos.

## 2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR LIXATROM?

### No tome Lixatrom / Rivaroxabán

- **si es alérgico** (hipersensibilidad) a Rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes de Lixatrom / Rivaroxabán. Los componentes se enumeran al final de este prospecto
- **si está sangrando de forma importante**
- si tiene una enfermedad o problemas en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de un sangrado grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia en el cerebro o una intervención quirúrgica reciente en el cerebro o en los ojos)
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p.ej., warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras se le esté administrando heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya
- **si tiene una enfermedad del hígado** que ocasiona un riesgo aumentado de hemorragia
- **si está embarazada o en periodo de lactancia**

**No tome Lixatrom / Rivaroxabán e informe a su médico** si alguna de estas circunstancias le afecta.

### Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con Lixatrom / Rivaroxabán

- si tiene **un riesgo aumentado de hemorragia**, lo que podría suceder en situaciones tales como:
  - insuficiencia renal grave, ya que el funcionamiento de los riñones puede afectar a la cantidad de medicamento que actúa en el organismo
  - si está tomando otros medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre (por ejemplo, warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), cuando cambie a otro tratamiento anticoagulante o mientras reciba heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya
- **trastornos hemorrágicos**
- **presión arterial muy alta**, no controlada por tratamiento médico

- enfermedades del estómago o del intestino que puedan causar una hemorragia, como por ejemplo, inflamación intestinal o del estómago, inflamación del esófago (garganta), por ejemplo, debido a la enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad en la que el ácido del estómago asciende hacia arriba en el esófago)
- **úlceras activas o una úlcera reciente** de estómago o intestino
- **retinopatía** (un problema con los vasos sanguíneos en el fondo de los ojos)
- **bronquiectasia** (una enfermedad pulmonar en la que sus bronquios se ensanchan y llenan de pus) o **hemorragia previa en los pulmones**
- si tiene una válvula cardíaca protésica
- si su médico le ha diagnosticado una forma severa de síndrome antifosfolípido, una enfermedad que puede causar coágulos de sangre.

**Informe a su médico** antes de tomar Lixatrom / Rivaroxabán si alguna de estas circunstancias le afecta. Su médico puede decidir si debe ser tratado con Lixatrom / Rivaroxabán o si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

#### **Niños y adolescentes**

Lixatrom / Rivaroxabán **no está recomendado en menores de 18 años de edad**. No hay suficiente información sobre su uso en niños y adolescentes.

#### **Si necesita someterse a una operación:**

- es muy importante que tome Lixatrom / Rivaroxabán antes y después de la operación exactamente en los horarios que le indicó su médico.

**Si su operación implica un catéter o una inyección en la columna vertebral** (p. ej. para anestesia epidural o espinal o para la reducción del dolor):

- es muy importante tomar Lixatrom / Rivaroxabán antes y después de la inyección o de retirar el catéter exactamente en los tiempos prescritos por su médico
- si tiene adormecimiento o debilidad de las piernas o problemas en el intestino o la vejiga después de terminar la anestesia, comuníquelo inmediatamente a su médico, pues necesita atención urgente.

#### **Otros medicamentos y Lixatrom / Rivaroxabán**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si está tomando:

- algunos **medicamentos contra infecciones por hongos** (p. ej., ketoconazol), a menos que sólo se apliquen sobre la piel
- algunos **medicamentos antivirales contra el VIH / SIDA** (p. ej., ritonavir)
- otros medicamentos para **disminuir la coagulación de la sangre** (p. ej. enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K como warfarina o acenocumarol)
- **medicamentos antiinflamatorios y para aliviar el dolor** (p. ej. naproxeno o ácido acetilsalicílico)
- algunos medicamentos para tratar la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)).

**Informe a su médico** antes de tomar Lixatrom / Rivaroxabán, pues el efecto de Lixatrom / Rivaroxabán puede aumentar. Su médico decidirá si debe ser tratado con Lixatrom / Rivaroxabán y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Si está tomando:

- algún medicamento para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- hierba de San Juan, una planta medicinal para el tratamiento de la depresión
- rifampicina, un antibiótico

**Informe a su médico** antes de tomar Lixatrom / Rivaroxabán, pues el efecto de Lixatrom / Rivaroxabán puede disminuir. Su médico decidirá si debe ser tratado con Lixatrom / Rivaroxabán y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Si su médico piensa que usted tiene un riesgo aumentado de padecer úlceras de estómago o intestino, él también puede utilizar un tratamiento antiulceroso preventivo.

Durante el tratamiento con Lixatrom / Rivaroxabán u otro agente antitrombótico, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.

### **Lixatrom / Rivaroxabán con alimentos y bebidas**

Los comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

**Si está embarazada o en periodo de lactancia** no tome Lixatrom / Rivaroxabán. Si existe la posibilidad de quedar embarazada, utilice un anticonceptivo seguro mientras está tomando

Lixatrom / Rivaroxabán. Si quedara embarazada mientras está tomando Lixatrom / Rivaroxabán, comuníquelo inmediatamente a su médico, quien decidirá cómo será tratada.

### **Conducción y uso de máquinas**

Lixatrom / Rivaroxabán puede causar efectos secundarios como mareos (frecuencia: frecuentes) o desmayos (frecuencia: poco frecuentes) (ver "Posibles efectos secundarios"). No debe conducir ni usar máquinas si se ve afectado por estos síntomas.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Lixatrom / Rivaroxabán**

**Lixatrom / Rivaroxabán contiene lactosa.** Si su médico le ha comunicado que tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte a su médico antes de tomar Lixatrom / Rivaroxabán.

## **3. ¿CÓMO TOMAR LIXATROM?**

Tome siempre Lixatrom / Rivaroxabán exactamente como le ha indicado su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

### **Cuánto tomar**

- Para prevenir la formación de coágulos de sangre en las venas después de una operación de sustitución de cadera o rodilla: La dosis normal es un comprimido de 10 mg una vez al día.
- Para tratar los coágulos de sangre en las venas de las piernas y en los vasos sanguíneos de los pulmones, y para prevenir que los coágulos de sangre vuelvan a producirse: Después de por lo menos 6 meses de tratamiento de los coágulos de sangre, la dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg una vez al día o un comprimido de 20 mg una vez al día.

Tome los comprimidos preferiblemente con agua.

Los comprimidos de 10 mg de Lixatrom / Rivaroxabán se pueden tomar con o sin alimentos.

Si tiene dificultades para tragar el comprimido entero, hable con su médico acerca de otras formas de tomar Lixatrom / Rivaroxabán. El comprimido de Lixatrom / Rivaroxabán se puede triturar y mezclar con agua o alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de administrarlo.

Si fuera necesario, el médico puede administrarle el comprimido triturado de Lixatrom / Rivaroxabán por sonda nasogástrica.

### **Cuándo tomar Lixatrom / Rivaroxabán**

Después tome un comprimido de 10 mg cada día hasta que su médico le diga que no siga tomando. Intente tomar el comprimido de 10 mg a la misma hora del día, para ayudarlo a recordarlo.

El médico decidirá durante cuánto tiempo debe seguir tomando el tratamiento.

*Para prevenir la formación de coágulos de sangre en las venas después de una operación de sustitución de cadera o rodilla:*

Tome el primer comprimido 6 a 10 horas después de la operación.

**Si se le ha sometido a cirugía mayor de cadera**, tomará normalmente los comprimidos de 10 mg durante 5 semanas.

**Si se le ha sometido a cirugía mayor de rodilla**, tomará normalmente los comprimidos de 10 mg durante 2 semanas.

#### **Si toma más Lixatrom / Rivaroxabán del que debiera**

La toma de demasiados comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán aumenta el riesgo de hemorragia.

**Contacte inmediatamente con su médico** si ha tomado demasiados comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

#### **Si ha olvidado tomar Lixatrom / Rivaroxabán**

Si ha olvidado tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Tome el próximo comprimido de 10 mg el día siguiente y luego siga tomando un comprimido una vez al día como antes.

No tome una dosis doble para compensar un comprimido olvidado.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Lixatrom / Rivaroxabán**

No interrumpa la toma de los comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán 10 mg sin consultar antes con su médico, pues Lixatrom / Rivaroxabán impide el desarrollo de una afección grave.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

### **4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Lixatrom / Rivaroxabán puede causar eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Como otros medicamentos similares (antitrombóticos), Lixatrom / Rivaroxabán puede causar hemorragias que pueden ser potencialmente mortales. Una hemorragia excesiva puede causar una caída repentina de su presión arterial (shock). En algunos casos estas hemorragias pueden no ser evidentes.

**Posibles eventos adversos que pueden ser un signo de sangrado:**

**Informe a su médico inmediatamente**, si tiene alguno de los eventos adversos siguientes:

- hemorragia prolongada o excesiva
- debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, cefalea, hinchazón inexplicada, dificultad al respirar, shock sin explicación y angina de pecho (dolor torácico)

Su médico puede decidir tenerle bajo observación más estrecha o cambiar la forma de ser tratado.

**Se ha reportado de Rivaroxabán que pueden presentarse los siguientes eventos adversos:**

**Frecuentes:** *pueden afectar hasta 1 de 10 personas*

- hemorragia en el estómago o intestino, hemorragia urogenital (incluyendo sangre en la orina y hemorragia menstrual abundante), hemorragia nasal, sangrado en las encías
- hemorragia en los ojos (incluyendo hemorragia en el blanco de los ojos)
- hematoma, moretón (hemorragia dentro del tejido o en una cavidad del cuerpo)
- hemorragia después de una operación
- hinchazón en las extremidades
- dolor en las extremidades
- fiebre
- reducción del recuento de glóbulos rojos que pueden hacer que su piel se vea pálida y causar debilidad o falta de aliento
- dolor de estómago, indigestión, sensación de náuseas o vómitos, estreñimiento, diarrea
- función renal alterada (puede verse en análisis realizados por su médico)
- presión arterial baja (los síntomas pueden ser sensación de mareo o desmayo al ponerse de pie)
- debilidad, cansancio (disminución general de energía y fuerza), cefalea, mareos
- erupción cutánea, picor de la piel
- los análisis de sangre pueden presentar un aumento de algunas enzimas hepáticas
- sangrado de la piel o debajo de la piel
- sangre al toser

**Poco frecuentes:** *pueden afectar hasta 1 de 100 personas*

- hemorragia en el cerebro o dentro del cráneo
- hemorragia en una articulación que causa dolor e hinchazón
- exudación de sangre o líquido de la herida quirúrgica
- sensación de malestar

- sequedad de boca
- reacciones alérgicas, incluyendo reacciones alérgicas cutáneas
- urticaria
- función alterada del hígado (puede verse en análisis realizados por su médico)
- los análisis de sangre pueden presentar un aumento de la bilirrubina, de algunas enzimas hepáticas o pancreáticas o del número de plaquetas
- aumento de la frecuencia cardíaca
- desmayos

**Raros:** *puede afectar hasta 1 de 1.000 personas*

- hemorragia en un músculo
- pseudoaneurisma (colección de sangre (hematoma) después de una complicación en un procedimiento cardíaco en el que un catéter es insertado para tratar la estrechez de las arterias coronarias)
- hinchazón localizada
- ictericia (tinte amarillo de la piel y los ojos)

**De frecuencia desconocida:** *no puede estimarse a partir de los datos disponibles*

- síndrome compartimental después de un sangrado (aumento de la presión dentro de los músculos de las piernas o los brazos después de una hemorragia, que causa dolor, hinchazón, alteración de la sensibilidad, entumecimiento o parálisis)
- insuficiencia renal después de una hemorragia severa

Los siguientes eventos adversos se han reportado luego de la comercialización:

- Angioedema y edema alérgico (hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta).
- Colestasis (flujo biliar reducido), hepatitis incl. lesión hepatocelular (inflamación del hígado incl. lesión hepática).
- Trombocitopenia (bajo número de plaquetas, que son células que ayudan a la sangre a coagularse).

**Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es severo o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.**

## 5. CONSERVACIÓN DE LIXATROM

Mantenga Lixatrom / Rivaroxabán fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Lixatrom / Rivaroxabán después de la fecha de caducidad indicada en la caja y en cada blíster después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Conservar en un lugar seco a una temperatura entre 15 y 30 °C.

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN

### Qué contiene Lixatrom

Lixatrom / Rivaroxabán 10 mg comprimidos recubiertos

- El principio activo de los comprimidos de Lixatrom es Rivaroxabán. Cada comprimido contiene 10 mg de Rivaroxabán.
- Los otros componentes son:

Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Dióxido de silicio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Triacetina, Simeticona emulsionada, Óxido de hierro amarillo.

Lixatrom / Rivaroxabán 10 mg comprimidos recubiertos color amarillo, caras cóncavas lisas

### Presentación

Envases con 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.

**LABORATORIOS BERNABÓ S.A.**

**Terrada 2346**

**C1416ARZ - CABA**

**Tel.: (011) 4501-3278/79**

**Director Técnico:** Vicente López González, Farmacéutico.

[www.laboratoriosbernabo.com](http://www.laboratoriosbernabo.com)



**Elaborado y/o acondicionado en**

(RN85) RN8, Colectora Pilar Sur N°3863, Esq. Brasil Tortuguitas, Partido de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

  
LANDSMAN Gaston Lionel

  
CARPANI Luis Matias

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

---

### LIXATROM

### RIVAROXABÁN 2,5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna otra duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si sus signos de enfermedad son los mismos que los suyos.
- Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### ¿Qué encontrará en este prospecto?

1. ¿QUÉ ES LIXATROM / RIVAROXABÁN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR LIXATROM / RIVAROXABÁN?
3. ¿CÓMO TOMAR LIXATROM / RIVAROXABÁN?
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE LIXATROM / RIVAROXABÁN
6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN

Lixatrom 2,5 mg comprimidos recubiertos

El principio activo es Rivaroxabán.

#### 1. ¿QUÉ ES LIXATROM / RIVAROXABÁN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Se le ha prescrito Lixatrom / Rivaroxabán porque:

- Se le ha diagnosticado un síndrome coronario agudo (grupo de trastornos que incluyen infarto agudo de miocardio y angina inestable, un tipo de dolor grave en el pecho) y en su análisis de sangre se han encontrado unos resultados elevados en ciertas pruebas del corazón.

Lixatrom / Rivaroxabán reduce el riesgo de padecer otro infarto de miocardio en adultos, o bien reduce el riesgo de muerte a causa de una enfermedad del corazón o de los vasos

sanguíneos. Le prescribirán Lixatrom / Rivaroxabán junto a otro medicamento. Su médico también le indicará que tome:

- Ácido acetilsalicílico, o bien
  - Ácido acetilsalicílico más clopidogrel o ticlopidina
- Se le ha diagnosticado un riesgo alto de formación de un coágulo sanguíneo debido a una enfermedad arterial coronaria o a una enfermedad arterial periférica que causa síntomas. Lixatrom / Rivaroxabán reduce el riesgo de formación de coágulos sanguíneos (acontecimientos aterotrombóticos) en los adultos. Le prescribirán Lixatrom / Rivaroxabán junto a otro medicamento. Su médico también le indicará que tome ácido acetilsalicílico.

Lixatrom contiene la sustancia activa Rivaroxabán, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antitrombóticos. Actúa bloqueando un factor de la coagulación de la sangre (factor Xa) y reduce así la tendencia de la sangre a formar coágulos.

## **2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR LIXATROM / RIVAROXABÁN?**

### **No tome Lixatrom / Rivaroxabán**

- si es alérgico (hipersensibilidad) a Rivaroxabán o a cualquiera de los demás componentes de Lixatrom / Rivaroxabán. Los componentes se enumeran al final de este prospecto
- si está sangrando de forma importante
- si padece una enfermedad o problemas en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragia grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia en el cerebro, o una intervención quirúrgica reciente en el cerebro o en los ojos)
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos sanguíneos (p.ej, warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras se le esté administrando heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya
- si padece un síndrome coronario agudo y previamente ha sufrido una hemorragia o ha tenido un coágulo sanguíneo en el cerebro (ictus)
- si padece una enfermedad de las arterias coronarias o una enfermedad de las arterias periféricas y previamente ha sufrido una hemorragia en el cerebro (ictus) o una obstrucción de las arterias pequeñas que llevan la sangre a los tejidos profundos del cerebro (ictus lacunar) o si ha tenido un coágulo de sangre en el cerebro (ictus isquémico no lacunar) en el mes anterior
- si tiene una enfermedad del hígado que ocasiona un riesgo aumentado de hemorragia
- si está embarazada o en periodo de lactancia

**No tome Lixatrom / Rivaroxabán e informe a su médico** si alguna de estas circunstancias le afecta.

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Lixatrom / Rivaroxabán.

Lixatrom / Rivaroxabán no se debe utilizar en combinación con otros medicamentos que reduzcan la coagulación de la sangre distintos del ácido acetilsalicílico o clopidogrel/ticlopidina, como por ejemplo, prasugrel o ticagrelor.

### **Tenga especial cuidado con Lixatrom / Rivaroxabán**

- si tiene **un riesgo aumentado de hemorragia**, lo que podría suceder en situaciones tales como:
  - **insuficiencia renal grave**, ya que el funcionamiento de los riñones puede afectar a la cantidad de medicamento que actúa en su organismo
  - si está tomando otros medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre (por ejemplo, warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), cuando cambie a otro tratamiento anticoagulante o mientras reciba heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya
  - **trastornos hemorrágicos**
  - **presión arterial muy alta**, no controlada por tratamiento médico
  - **enfermedades del estómago o del intestino** que puedan causar hemorragia, como por ejemplo, inflamación del estómago o del intestino, inflamación del esófago (garganta), por ejemplo debido a la enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad en la que el ácido del estómago asciende hacia arriba en el esófago)
  - **problemas con los vasos sanguíneos de la parte posterior de los ojos (retinopatía), en el cerebro o en la columna vertebral**
  - **una operación reciente en el cerebro, en la columna vertebral o en los ojos**
  - **bronquiectasia** (una enfermedad pulmonar en la que sus bronquios se ensanchan y llenan de pus) o **hemorragia previa en los pulmones**
  - **tiene más de 75 años**
  - **su peso es de 60 kg o menos**
- si tiene una válvula cardíaca protésica
- si su médico le ha diagnosticado una forma severa de síndrome antifosfolipídico, una enfermedad que puede causar coágulos de sangre.

**Informe a su médico** antes de tomar Lixatrom / Rivaroxabán si alguna de estas circunstancias le afecta. Su médico puede decidir si debe ser tratado con Lixatrom / Rivaroxabán o si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

## **Niños y adolescentes**

Lixatrom / Rivaroxabán **no está recomendado en menores de 18 años de edad**. No hay suficiente información sobre su uso en niños y adolescentes.

## **Si necesita someterse a una operación:**

- es muy importante que tome Lixatrom / Rivaroxabán antes y después de la operación exactamente en los horarios que le indicó su médico.

**Si su operación implica un catéter o una inyección en la columna vertebral** (por ejemplo, para anestesia epidural o espinal o para la reducción del dolor):

- es muy importante tomar Lixatrom / Rivaroxabán antes y después de la inyección o de retirar el catéter exactamente en los tiempos prescritos por su médico.
- Si tiene adormecimiento o debilidad de las piernas o problemas en el intestino o la vejiga después de terminar la anestesia, comuníquelo inmediatamente a su médico, pues necesita atención urgente.

### **Otros medicamentos y Lixatrom / Rivaroxabán**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

#### **Si está tomando:**

- algunos **medicamentos contra infecciones por hongos** (p. ej., ketoconazol), a menos que sólo se apliquen sobre la piel
- algunos **medicamentos antivirales contra el VIH / SIDA** (p. ej., ritonavir)
- otros medicamentos para **disminuir la coagulación de la sangre** (p. ej. enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K como warfarina o acenocumarol)
- **medicamentos antiinflamatorios y para aliviar el dolor** (p. ej. naproxeno o ácido acetilsalicílico)
- algunos **medicamentos para tratar la depresión** (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN))

**Informe a su médico** antes de tomar Lixatrom / Rivaroxabán, pues el efecto de Lixatrom / Rivaroxabán puede aumentar. Su médico decidirá si debe ser tratado con Lixatrom / Rivaroxabán y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Si su médico piensa que usted tiene un riesgo aumentado de padecer úlceras de estómago o intestino, también puede utilizar un tratamiento antiulceroso preventivo.

#### **Si está recibiendo:**

- **algunos medicamentos para el tratamiento de la epilepsia** (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- **hierba de San Juan**, un producto a base de hierbas utilizado para la depresión
- **rifampicina**, un antibiótico

**Informe a su médico** antes de tomar Lixatrom / Rivaroxabán, pues el efecto de Lixatrom / Rivaroxabán puede disminuir. Su médico decidirá si debe ser tratado con Lixatrom / Rivaroxabán y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Durante el tratamiento con Lixatrom / Rivaroxabán u otro agente antitrombótico, la inyección intramuscular puede causar hematomas, por lo que debe ser evitada.

#### **Lixatrom / Rivaroxabán con alimentos y bebidas**

Los comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán 2,5 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

#### **Embarazo y lactancia**

**Si está embarazada o en periodo de lactancia** no tome Lixatrom / Rivaroxabán. Si existe la posibilidad de quedar embarazada, utilice un anticonceptivo seguro mientras está tomando Lixatrom / Rivaroxabán. Si quedara embarazada mientras está tomando Lixatrom / Rivaroxabán, comuníquelo inmediatamente a su médico, quien decidirá cómo será tratada.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Lixatrom / Rivaroxabán puede causar efectos secundarios como mareos (frecuencia: frecuentes) o desmayos (frecuencia: poco frecuentes) (*ver "Posibles eventos adversos"*). No debe conducir ni usar máquinas si se ve afectado por estos síntomas.

#### **Información importante sobre algunos de los componentes de Lixatrom / Rivaroxabán**

**Lixatrom / Rivaroxabán contiene lactosa.** Si su médico le ha comunicado que tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte a su médico antes de tomar Lixatrom / Rivaroxabán.

Este medicamento es libre de gluten.

### **3. ¿CÓMO TOMAR LIXATROM / RIVAROXABÁN?**

Tome siempre Lixatrom / Rivaroxabán exactamente como le ha indicado su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

#### **Cuánto tomar**

La dosis usual es un comprimido de 2,5 mg dos veces al día. Tome Lixatrom / Rivaroxabán todos los días alrededor de la misma hora (por ejemplo, un comprimido por la mañana y uno por la noche).

Le prescribirán Lixatrom / Rivaroxabán junto a otro medicamento.

Su médico también le indicará que tome ácido acetilsalicílico. Si recibe Lixatrom / Rivaroxabán después de un síndrome coronario agudo, es posible que su médico le indique que tome también clopidogrel o ticlopidina. Su médico le dirá cuánto tomar (en general entre 75-100 mg de ácido acetilsalicílico al día o una dosis diaria de 75-100 mg de ácido acetilsalicílico sumada a una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina).

Degluta los comprimidos preferiblemente con agua.

Los comprimidos de 2,5 mg de Lixatrom / Rivaroxabán se pueden tomar con o sin alimentos.

Si tiene dificultades para tragar el comprimido entero, hable con su médico acerca de otras formas de tomar Lixatrom / Rivaroxabán. El comprimido de Lixatrom / Rivaroxabán se puede triturar y mezclar con agua o con alimentos blandos, como el puré de manzana, inmediatamente antes de administrarlo.

Si fuera necesario, el médico puede administrarle el comprimido triturado de Lixatrom / Rivaroxabán por sonda nasogástrica.

### **Cuándo tomar Lixatrom / Rivaroxabán**

El tratamiento con Lixatrom / Rivaroxabán después de un síndrome coronario agudo debe iniciarse lo antes posible, una vez que se ha estabilizado el síndrome coronario agudo, es decir, a partir de las 24 horas tras su admisión en el hospital y en el momento en que finalizaría el tratamiento anticoagulante por vía parenteral (mediante inyección).

Su médico decidirá cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

### **Si toma más Lixatrom / Rivaroxabán del que debiera**

La toma de demasiados comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán aumenta el riesgo de hemorragia.

**Contacte inmediatamente con su médico**, si ha tomado demasiados comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán concurra al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

### **Si ha olvidado tomar Lixatrom / Rivaroxabán**

No tome más de un comprimido en un solo día para compensar una dosis olvidada. Si ha olvidado tomar una dosis, tome el próximo comprimido de 2,5 mg normalmente.

### **Si interrumpe el tratamiento con Lixatrom / Rivaroxabán**

Tome los comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán 2,5 mg regularmente y durante el tiempo que le indique su médico. No interrumpa la toma de los comprimidos de Lixatrom / Rivaroxabán 2,5 mg sin consultar antes con su médico. Si deja de tomar Lixatrom / Rivaroxabán, podrá aumentar su riesgo de sufrir otro infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular o morir por una enfermedad relacionada con su corazón o sus vasos sanguíneos.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

#### 4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Lixatrom / Rivaroxabán puede causar eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Como otros medicamentos similares (antitrombóticos), Lixatrom / Rivaroxabán puede causar hemorragias que pueden ser potencialmente mortales. Una hemorragia excesiva puede causar una caída repentina de su presión arterial (shock). En algunos casos estas hemorragias pueden no ser evidentes.

##### **Posibles eventos adversos que pueden ser un signo de sangrado:**

**Informe a su médico inmediatamente**, si tiene alguno de los eventos adversos siguientes:

- hemorragia prolongada o excesiva
- debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, cefalea, hinchazón inexplicada, dificultad al respirar, shock sin explicación y angina de pecho (dolor torácico), ya que pueden ser signos de sangrado

Su médico puede decidir tenerle bajo observación más estrecha o cambiar la forma de ser tratado.

##### **Posibles efectos adversos que pueden ser signos de reacción cutánea grave**

Avise inmediatamente a su médico si experimenta reacciones en la piel tales como:

- erupciones cutáneas intensas que se extienden, ampollas o lesiones en las mucosas, p.ej., en la boca o en los ojos (síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica). La frecuencia de este efecto adverso es muy rara (hasta 1 de cada 10.000)
- reacción a medicamentos que causa erupción, fiebre, inflamación de los órganos internos, anormalidades hematológicas y enfermedad sistémica (síndrome DRESS). La frecuencia de este efecto adverso es muy rara (hasta 1 de cada 10.000).

##### **Posibles efectos adversos que pueden ser signos de reacción alérgica grave.**

Avise inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta; dificultad para tragar; ronchas y dificultad para respirar; bajada repentina de la presión arterial. Las frecuencias de estos efectos adversos son muy raras (reacciones anafilácticas, que incluyen shock anafiláctico; pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) y poco frecuentes (angioedema y edema alérgico; pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

##### **Se ha reportado para Lixatrom / Rivaroxabán que pueden presentarse los siguientes eventos adversos:**

**Frecuentes:** *pueden afectar hasta 1 de 10 personas*

- hemorragia en el estómago o intestino, hemorragia urogenital (incluyendo sangre en la orina y hemorragia menstrual abundante), hemorragia nasal, sangrado en las encías

- hemorragia en los ojos (incluyendo hemorragia en el blanco de los ojos)
- hematoma, moretón (hemorragia dentro del tejido o en una cavidad del cuerpo)
- hemorragia después de una operación
- hinchazón en las extremidades
- dolor en las extremidades
- fiebre
- reducción del recuento de glóbulos rojos que pueden hacer que su piel se vea pálida y causar debilidad o falta de aliento
- dolor de estómago, indigestión, sensación de náuseas o vómitos, estreñimiento, diarrea
- función renal alterada (puede verse en análisis realizados por su médico)
- presión arterial baja (los síntomas pueden ser sensación de mareo o desmayo al ponerse de pie)
- debilidad, cansancio (disminución general de energía y fuerza), cefalea, mareos
- erupción cutánea, picor de la piel
- los análisis de sangre pueden presentar un aumento de algunas enzimas hepáticas
- sangrado de la piel o debajo de la piel
- sangre al toser

**Poco frecuentes:** *pueden afectar hasta 1 de 100 personas*

- hemorragia en el cerebro o dentro del cráneo
- hemorragia en una articulación que causa dolor e hinchazón
- sensación de malestar
- sequedad de boca
- reacciones alérgicas, incluyendo reacciones alérgicas cutáneas
- urticaria
- función alterada del hígado (puede verse en análisis realizados por su médico)
- los análisis de sangre pueden presentar un aumento de la bilirrubina, de algunas enzimas hepáticas o pancreáticas o del número de plaquetas
- aumento de la frecuencia cardíaca
- desmayos

**Raros:** *puede afectar hasta 1 de 1.000 personas*

- hemorragia en un músculo
- pseudoaneurisma (colección de sangre (hematoma) después de una complicación en un procedimiento cardíaco en el que un catéter es insertado para tratar la estrechez de las arterias coronarias)
- hinchazón localizada
- ictericia (tinte amarillo de la piel y los ojos)

**De frecuencia desconocida:** *no puede estimarse a partir de los datos disponibles*

- síndrome compartimental después de un sangrado (aumento de la presión dentro de los músculos de las piernas o los brazos después de una hemorragia, que causa dolor, hinchazón, alteración de la sensibilidad, entumecimiento o parálisis)

- insuficiencia renal después de una hemorragia severa

Los siguientes eventos adversos se han reportado posteriores a la comercialización:

- Angioedema y edema alérgico (hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta).
- Colestasis (flujo biliar reducido), Hepatitis incl. lesión hepatocelular (inflamación del hígado incl. lesión hepática)
- Trombocitopenia (bajo número de plaquetas, que son células que ayudan a la sangre a coagularse)

**Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es severo o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.**

## **5. CONSERVACIÓN DE LIXATROM / RIVAROXABÁN**

Mantenga Lixatrom / Rivaroxabán fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Lixatrom / Rivaroxabán después de la fecha de caducidad indicada en la caja y en cada blíster.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Conservar en lugar seco a una temperatura entre 15 y 30 °C.

## **6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN**

### **Qué contiene Lixatrom / Rivaroxabán**

Lixatrom 2,5 mg comprimidos recubiertos

- El principio activo de los comprimidos de Lixatrom es Rivaroxabán.

Cada comprimido contiene 2,5 mg de Rivaroxabán.

- Los otros componentes son:

Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Dióxido de silicio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Triacetina, Simeticona emulsionada.

Lixatrom / Rivaroxabán 2,5 mg comprimidos recubiertos color blanco, caras cóncavas lisas

## **PRESENTACIÓN**

Envase conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.

**LABORATORIOS BERNABÓ S.A.**

**Terrada 2346**

**C1416ARZ - CABA**

**Tel.: (011) 4501-3278/79**

**Director Técnico:** Vicente López González, Farmacéutico.

[www.laboratoriosbernabo.com](http://www.laboratoriosbernabo.com)



Elaborado en

Casella Piñero 361, B1872AUC Sarandí, Provincia de Buenos Aires

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234



LANDSMAN Gaston Lionel

*firma Digital*



CARPANI Luis Matias

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

*firma Digital*

16 de agosto de 2022

**DISPOSICIÓN N° 6473****CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59730****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000684-21-8**

<b>Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica</b>	<b>Troquel</b>
RIVAROXABAN 2,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	671284
RIVAROXABAN 20 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	671300
RIVAROXABAN 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	671297
RIVAROXABAN 15 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	671313



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 16 DE AGOSTO DE 2022.-

**DISPOSICIÓN N° 6473**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59730**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS BERNABO S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6556

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: LIXATROM

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 2,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
----------------------------------------------------------

RIVAROXABAN 2,5 mg
--------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 12,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 2,5 mg NÚCLEO 1
LAURILSULFATO DE SODIO 0,9 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,475 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 66,125 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 9 mg NÚCLEO 1
LACTOSA 352,8 mcg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 2,101 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 211,68 mcg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 206 mcg CUBIERTA 1
TRIACETINA 70,56 mcg CUBIERTA 1
SIMETICONA EMULSIONADA 58 mcg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: CADA BLISTER CONTIENE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 170 Y 200 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 10, 20, 30, 60, 50, 100, 170, 200, 40

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A UNA TEMPERATURA ENTRE 15 Y 30 °C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF01

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores Directos del factor Xa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: LIXATROM / RIVAROXABÁN está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina Lixatrom / Rivaroxabán, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, con alto riesgo de desarrollar eventos isquémicos.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DOWELL FARMACEUTICA SRL	9245/2021	CASELLA PIÑERO 361	COSTA DE SARANDI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BERNABÓ SA	2636/19	(RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863	TORTUGUITAS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BERNABÓ SA	2636/19	(RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863, ESQ. BRASIL	TORTUGUITAS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BERNABÓ SA	2636/19	(RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863, ESQ. BRASIL	TORTUGUITAS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: LIXATROM

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

RIVAROXABAN 10 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA 12,5 mg NÚCLEO 1  
 ALMIDON PREGELATINIZADO 9 mg NÚCLEO 1  
 CROSCARMELOSA SODICA 2,5 mg NÚCLEO 1  
 LAURILSULFATO DE SODIO 0,9 mg NÚCLEO 1  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1  
 LACTOSA MONOHIDRATO 58,625 mg NÚCLEO 1  
 DIOXIDO DE SILICIO 0,475 mg NÚCLEO 1  
 LACTOSA 352,8 mcg CUBIERTA 1  
 HIPROMELOSA 2,101 mg CUBIERTA 1  
 DIOXIDO DE TITANIO 211,68 mcg CUBIERTA 1  
 POLIETILENGLICOL 206 mcg CUBIERTA 1  
 TRIACETINA 70,56 mcg CUBIERTA 1  
 SIMETICONA EMULSIONADA 58 mcg CUBIERTA 1  
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 25 mcg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: CADA BLISTER CONTIENE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 40, 50, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 10, 20, 30, 60, 50, 100, 40

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A UNA TEMPERATURA ENTRE 15 Y 30 °C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF01

Acción terapéutica: Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: LIXATROM / Rivaroxabán está indicado para la prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores. LIXATROM / Rivaroxabán está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DOWELL FARMACEUTICA SRL	9245/21	CASELLA PIÑERO 361	COSTA DE SARANDI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BERNABÓ SA	2636/19	(RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863, ESQ. BRASIL	TORTUGUITAS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BERNABÓ SA	2636/19	(RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863, ESQ. BRASIL	TORTUGUITAS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BERNABO S.A.	2636/19	RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863, ESQ. BRASIL, TORTUGUITAS, BUENOS AIRES	BARRIO CHELITO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: LIXATROM

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
----------------------------------------------------------

RIVAROXABAN 20 mg
-------------------

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA 12,5 mg NÚCLEO 1  
 ALMIDON PREGELATINIZADO 9 mg NÚCLEO 1  
 CROSCARMELOSA SODICA 2,5 mg NÚCLEO 1  
 LAURILSULFATO DE SODIO 0,9 mg NÚCLEO 1  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1  
 DIOXIDO DE SILICIO 0,475 mg NÚCLEO 1  
 LACTOSA MONOHIDRATO 48,626 mg NÚCLEO 1  
 LACTOSA 352,8 mcg CUBIERTA 1  
 HIPROMELOSA 2,101 mg CUBIERTA 1  
 DIOXIDO DE TITANIO 211,68 mcg CUBIERTA 1  
 POLIETILENGLICOL 206 mcg CUBIERTA 1  
 TRIACETINA 70,56 mcg CUBIERTA 1  
 SIMETICONA EMULSIONADA 58 mcg CUBIERTA 1  
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 25 mcg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: CADA BLISTER CONTIENE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 40, 50, 60 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 10, 20, 30, 60, 50, 100, 40

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A UNA TEMPERATURA ENTRE 15 Y 30 °C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Código ATC: B01AF01

Acción terapéutica: Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: LIXATROM / Rivaroxaban está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. LIXATROM / Rivaroxaban está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el EP recurrentes.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DOWELL FARMACEUTICA SRL	9245/21	CASELLA PIÑERO 361	COSTA DE SARANDI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BERNABÓ SA	2636/19	(RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863, ESQ. BRASIL	TORTUGUITAS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BERNABÓ SA	2636/19	(RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863, ESQ. BRASIL	TORTUGUITAS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



LABORATORIOS BERNABO S.A.	2636/19	RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863, ESQ. BRASIL, TORTUGUITAS, BUENOS AIRES	BARRIO CHELITO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
---------------------------	---------	-------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------	---------------------

Nombre comercial: LIXATROM

Nombre Genérico (IFA/s): RIVAROXABAN

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
----------------------------------------------------------

RIVAROXABAN 15 mg
-------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO 0,475 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 53,625 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 12,5 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 9 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 2,5 mg NÚCLEO 1
LAURILSULFATO DE SODIO 0,9 mg NÚCLEO 1
LACTOSA 352,8 mcg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 2,101 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 211,68 mcg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 206 mcg CUBIERTA 1
TRIACETINA 70,56 mcg CUBIERTA 1
SIMETICONA EMULSIONADA 58 mcg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 20 mcg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 6 mcg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: CADA BLISTER CONTIENE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 40, 50, 60

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 10, 20, 30, 60, 50, 100, 40

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A UNA TEMPERATURA ENTRE 15 Y 30 °C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF01

Acción terapéutica: Inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: LIXATROM / Rivaroxaban está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. LIXATROM / Rivaroxaban está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la TVP y el EP recurrentes.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DOWELL FARMACEUTICA SRL	9245/21	CASELLA PIÑERO 361	COSTA DE SARANDI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

LABORATORIOS BERNABÓ SA	2636/19	(RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863, ESQ. BRASIL	TORTUGUITAS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-------------------------	---------	-----------------------------------------------------	----------------------------	---------------------

### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BERNABÓ SA	2636/19	(RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863, ESQ. BRASIL	TORTUGUITAS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BERNABO S.A.	2636/19	RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863, ESQ. BRASIL, TORTUGUITAS, BUENOS AIRES	BARRIO CHELITO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000684-21-8



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA